

# ZEITSCHRIFT FÜR BIOLOGIE

*Unter Mitarbeit von*

E. Bauereisen, Leipzig - R. Dittler, Marburg/Lahn - A. Jarisch, Innsbruck - L. Lendle,  
Göttingen - H. Lieb, Graz - H. Lullies, Homburg/Saar - R. Rigler, Graz - H. Schaefer,  
Heidelberg - F. Scheminzky, Innsbruck - H. Schriever, Mainz - G. Schubert, Wien - E. Schütz,  
Münster - H. Weber, Tübingen - K. Wezler, Frankfurt/Main - E. Wöhlisch, Würzburg

*herausgegeben von*

A. W. FORST - B. ROMEIS - R. WAGNER

106. Band · Heft 3

---

1953



Urban & Schwarzenberg · München und Berlin

# Zeitschrift für Biologie

106. Band, Heft 3 (Seiten 159—238)

## Inhalt

*Aus dem Physiologischen Institut der Universität Erlangen*

- Doz. Dr. W. D. Keidel und F. Heinzel, Fortlaufende Registrierung des Kohlendioxydprozentsatzes der Ausatemluft des Menschen mit akustischer Meßkammer. Mit 7 Abbildungen . . . . . 159

*Aus dem Physiologischen Institut der Universität Wien*

- Prof. Dr. G. Schubert, Auslöschungs-Phänomene an bewegten Lichtmarken. Mit 2 Abbildungen . . . . . 167

*Aus der Universitäts-Augenklinik Bonn*

- Dr. Werner Best, Gleichzeitige Registrierung von Elektroretinogramm und spikes (Spitzenpotentialen) an der Netzhautoberfläche. Mit 3 Abbildungen . . . . . 171

*Aus dem Institut für Histologie und experimentelle Biologie der Universität München*

- Dr. Rudolf Wetzstein, Weitere Untersuchungen über die Wirkung von „Vitamin T“ im Kaulquappenversuch. Mit 3 Abbildungen . . . . . 178

- Dr. med. Dr. techn. Hugo Tannheim, Die Blutsenkungsgeschwindigkeit nach Westergren als mathematisches Problem. Mit 4 Abbildungen . . . . . 200

*Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität und dem Institut für Hochfrequenztechnik der Technischen Hochschule in München*

- Dr. Wolfgang Felix und Dr. Horst Groll, Die Messung des Blutstromes mit Thermistoren. Mit 7 Abbildungen . . . . . 208

*Aus dem Physiologischen Institut der Universität Leipzig*

- Prof. Dr. Erich Bauereisen, Über Seitenunterschiede des Druckes in den Armarterien. Mit 3 Abbildungen . . . . . 219

*Aus dem Physiologischen Institut der Universität Wien*

- Prof. Dr. H. Bornschein und Doz. Dr. G. Schubert, Das photopische Flimmer-Elektroretinogramm des Menschen. Mit 5 Abbildungen . . . . . 229

---

*Die Lieferung der besprochenen und angezeigten Bücher und Zeitschriften erfolgt durch jede gute Buchhandlung*

---

**Schriftleitung:** Prof. B. Romeis, Institut für Histologie und experimentelle Biologie, München 15, Pettenkoferstr. 11, Ruf 54 0 84.

Manuskripte sind zu schicken:

von Arbeiten experimentell-biologischen Inhalts an Prof. Benno Romeis, Institut für Histologie und experimentelle Biologie, München 15, Pettenkoferstr. 11, Ruf 54 0 84,  
von Arbeiten physiologischen und physiologisch-chemischen Inhalts an Prof. Richard Wagner, Physiologisches Institut, München 15, Pettenkoferstr. 11, Ruf 53 3 35, 51 5 46,  
von Arbeiten pharmakologischen Inhalts an Prof. August Wilhelm Forst, Pharmakologisches Institut, München 15, Nußbaumstr. 28, Ruf 51 0 34.

**Erscheinungsweise:** Die Zeitschrift erscheint in Heften von etwa 5 Druckbogen; je 6 Hefte bilden einen Band.

**Bezugspreis:** Für ständige Bezieher je Heft DM 12.50, der Band DM 75.—. Hefte im Einzelverkauf mit Aufschlag.

**Anzeigen:** Aufträge an den Verlag Urban & Schwarzenberg, München 26, Thierschstraße 11, erbeten.

Alle Rechte, auch die des Nachdruckes, der photomechanischen Wiedergabe und der Übersetzung, behalten sich Urheber und Verleger vor. Es ist insbesondere nicht gestattet, ohne Genehmigung des Verlages dieses Heft, einzelne Beiträge oder Teile daraus auf photomechanischem Wege (Photokopie, Mikrokopie) zu vervielfältigen.

Printed in Germany by Akademische Buchdruckerei F. Straub, München.



*Aus dem Physiologischen Institut der Universität Erlangen  
(Direktor: Prof. Dr. O. F. Ranke)*

## **Fortlaufende Registrierung des Kohlendioxydprozentsatzes der Ausatemluft des Menschen mit akustischer Meßkammer**

*Von W. D. Keidel und F. Heinzel*

Mit 7 Abbildungen

Eingegangen am 23. April 1953

Das seit zwei Jahrzehnten meistbenutzte Verfahren zur fortlaufenden Registrierung des Kohlensäuregehaltes der Ausatemluft des Menschen wurde von H. Rein<sup>7</sup> entwickelt und beruht bekanntlich auf der verschiedenen Wärmeleitzahl der Teilgase des Atemluft-Gasgemisches. Bei großer Genauigkeit in der Hand des Geübten leistet die Methode Vorzügliches, erlaubt jedoch wegen der Einstellzeit von über 10 Sekunden nur eine integrative Messung über diesen Zeitraum. Für viele Fragestellungen ist aber eine zeitlich differenzierte Messung erwünscht, die Aussagen über den Gang des Kohlendioxydprozentsatzes auch während einer einzelnen Ausatmung erlaubt. An diesem methodischen Problem wird derzeit meines Wissens an drei Stellen gearbeitet: R. C. Fowler<sup>2</sup> sucht das Problem der Gasanalyse auf der Basis der dem Kohlendioxyd eigentümlichen Absorptionsbande im infraroten Licht bei Atmosphärendruck zu lösen. F. A. Hitchcock<sup>4</sup> saugt die Atemluft in ein evacuiertes Gefäß, das als Massenspektrograph arbeitet und erhält damit die Trennung in die Teilgase allerdings mit erheblichem Aufwand (erstes Baumuster mit 55 Röhren im elektronischen Teil der Apparatur). Wir selber<sup>5</sup> konnten vor einigen Jahren, allerdings nur qualitativ, die Möglichkeit der Kohlendioxydbestimmung über die Ultraschallabsorption dieses Gases nachweisen, ohne damals schon bis zu quantitativen Aussagen vorgedrungen zu sein. Etwa gleichzeitig beschrieben A. Faulconer und R. W. Ridley<sup>1</sup> ein anderes Verfahren, ebenfalls auf akustischer Grundlage, das jedoch nur zur Bestimmung von Lachgas- und Äthergehalt der Atemluft bei der Narkose und nicht zur Kohlensäuremessung geeignet ist.

Obwohl die Grundprinzipien (Lichtspektrographie, Ultraschallabsorptionsmessung) verhältnismäßig einfach erscheinen und auch in der physikalischen und technischen Literatur seit Längerem bekannt sind (z. B. E. Großmann<sup>3</sup>; H. O. Kneser<sup>6</sup> u. a.), macht doch die Entwicklung von Ver-

fahren mit brauchbarer Meßgenauigkeit aus grundsätzlichen Gründen erhebliche Schwierigkeiten. Das liegt daran, daß die Molekularstruktur der in dem Gasgemisch der Ausatemluft enthaltenen Teilgase nicht so sehr voneinander abweicht, wie das für eine einfache Messung wünschenswert wäre. So weist z. B. die Beziehung zwischen der Extinktion und der Lichtwellenlänge für jedes der genannten Gase keineswegs nur eine einzelne Bande auf, sondern eine Vielzahl davon (vgl. Schäfer-Matossi<sup>8</sup>), so daß es gar nicht möglich ist, eine Wellenlänge zu finden, bei der z. B. nur Kohlendioxyd, aber nicht auch gleichzeitig der Wasserdampf absorbiert. Es kann vielmehr nur ein günstiges Verhältnis für beide Gase bei einer bestimmten optimalen Wellenlänge gesucht werden. Damit beeinflußt aber dann der Wasserdampfgehalt das Meßergebnis, wenn auch nur zu einem geringen Prozentsatz, dessen Zulässigkeit damit zu einer Frage der Meßgenauigkeit geworden ist. Wollte man die überlappende Unschärfe der Grenzen von Absorptionsbandenspektren durch Ausnutzung der scharfbegrenzten Linienspektren umgehen, von denen man zur Messung eine Linie, z. B. des Kohlenstoffs densographiert, so würde der Aufwand wegen des erforderlichen Vakuums erheblich, die Einstellung des Meßwerts träge und die Eichkurve logarithmisch mit dem Erfordernis zusätzlicher Linearisierung.

Allerdings gilt Ähnliches auch für die Absorptionskonstanten im Ultraschallfeld. Auch hier liegen die Werte für Kohlensäure und Wasserdampf nicht um Größenordnungen auseinander. Zusätzlich beeinflussen sich die beiden Gasarten gegenseitig, wie aus Messungen von N. Schmidtmüller<sup>9</sup> (Abb. 1) hervorgeht. Es ist dabei die Absorption gegen die Ultraschallfrequenz aufgetragen; als Parameter ist die Wasserdampfkonzentration bei konstanter Kohlensäurekonzentration (100 %  $\text{CO}_2$ ; 2,1; 4,7; 8,6 g/m<sup>3</sup>  $\text{H}_2\text{O}$ ) gewählt worden. Die gestrichelte Kohlendioxydabsorptionskurve gilt für völlig trockenes Gas. — Aus diesem Grund erfordert die Bestimmung des Kohlendioxydgehalts mit Ultraschallmeßkammer eine vorherige Beseitigung allen in der Ausatemluft enthaltenen Wasserdampfes oder zumindest die Sicherstellung konstanter und sehr geringer Feuchte. Das ist praktisch durchaus erreichbar. — Andererseits unterscheiden sich die reinen Gasarten der Ausatemluft deutlich in ihren akustischen Konstanten, wie die folgende Tabelle für die Schallgeschwindigkeit und den Absorptionskoeffizienten zeigt. Auf dem Unterschied der Absorptionskoeffizienten beruht das vorliegende Meßverfahren.

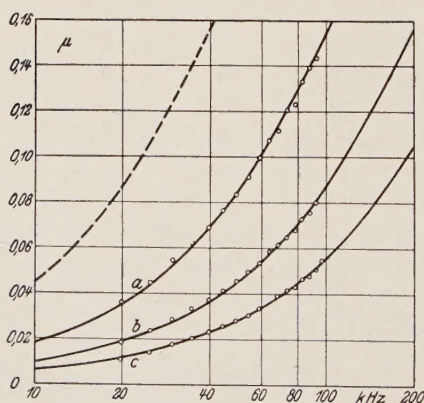


Abb. 1. Ordinate: Schallabsorption  $\mu$  (Dimension siehe Ableitung bei Kneser<sup>6</sup>). Abszisse: Schallfrequenz in kHz, Parameter: Beimengung von 2,1 (a); 4,7 (b); 8,6 (c) g/m<sup>3</sup> Wasserdampf zu 100 % Kohlendioxyd. Gestrichelte Kurve: Absorption bei absolut trockenem  $\text{CO}_2$  (nach Kneser aus Schmidtmüller).

für völlig trockenes Gas. — Aus diesem Grund erfordert die Bestimmung des Kohlendioxydgehalts mit Ultraschallmeßkammer eine vorherige Beseitigung allen in der Ausatemluft enthaltenen Wasserdampfes oder zumindest die Sicherstellung konstanter und sehr geringer Feuchte. Das ist praktisch durchaus erreichbar. — Andererseits unterscheiden sich die reinen Gasarten der Ausatemluft deutlich in ihren akustischen Konstanten, wie die folgende Tabelle für die Schallgeschwindigkeit und den Absorptionskoeffizienten zeigt. Auf dem Unterschied der Absorptionskoeffizienten beruht das vorliegende Meßverfahren.



Gasart	Schallgeschwindigkeit	Absorpt.Koeff. $\mu_{max.}$ (nach Kneser)	Absorpt.Koeff. $\alpha \cdot \lambda^2$
Stickstoff	$3,51 \cdot 10^4$ cm	$5,2 \cdot 10^4$ cm	$1,65 \cdot 10^4$ cm
Sauerstoff	3,28	103	1,8
Kohlendioxyd	2,69	2265	20,7

### Beschreibung der Methodik

Bei dem vorliegenden Verfahren zur Registrierung des Kohlendioxyd-gehalts der Ausatemluft wird ein magnetostriktiver Schallgeber mit einer Frequenz von 57,5 kHz bei sehr sorgfältig konstant gehaltener Schwin- gungsamplitude (Quarzstabilisierung des Oszillators; Glimmröhrstabilis- ierung des Netzteils) erregt. Der von ihm ausgehende Schallstrahl durch- dringt die Atemluft-durchströmte Meßkammer aus Schwammgummi, er- fährt dort eine vom Kohlendioxydgehalt der Atemluft abhängige Schall- schluckung und trifft schließlich auf einen Piezoquarz auf, der in Reso- nanz erregt wird. Die hierbei erzeugte sehr kleine Wechselspannung wird in einem zweistufigen Resonanzverstärker von Hand regelbar maximal 40 db verstärkt, in einer Mischstufe mit einer zweiten Ultraschallfrequenz gemischt und die niederfrequente Differenzfrequenz in einem anschlie- ßenden Niederfrequenz-Resonanzverstärker maximal um weitere 80 db verstärkt. Die Ausgangsspannung wird gleichgerichtet und einem Dreh- spiegelgalvanometer zugeführt, dessen Ausschlag photokymographisch regis- triert wird. Abb. 2 zeigt das Blockschema der Anordnung. — Die Atem-

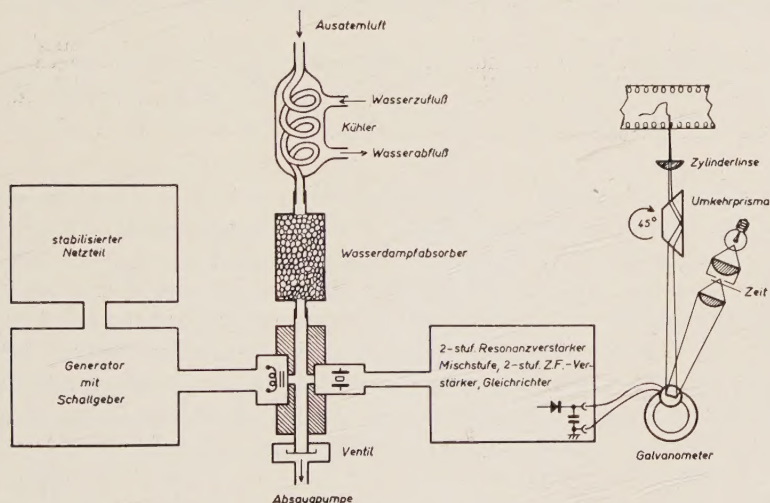


Abb. 2. Übersicht des von uns entwickelten Meßverfahrens. Erklärung im Text.

luft wird zunächst gekühlt, so daß der Wasserdampf kondensiert wird und bei konstanter Kühltemperatur somit konstanter, wesentlich reduzierter Wasserdampfdruck herrscht. In einem anschließenden Wasser- dampfabsorber (Kalziumchlorid) wird dieser Wasserdampf gebunden. Das

getrocknete Gasgemisch passiert nun die Meßkammer und gelangt durch ein Ventil über eine Absaugpumpe ins Freie. Das Galvanometer ist elektrisch durch Shunt eben aperiodisch gedämpft. Der Galvanometerausschlag ist dann, wenn man einen genügend großen Ruhestrom des Gleichrichters einstellt (über die Amplitude des Mischoszillators und den Abstand von Schallgeber und Empfänger) linear proportional dem Kohlendioxydgehalt. Die ganze Anordnung ist auf optischer Bank justiert, wobei der Abstand von Schallgeber und Empfänger mit Mikrometerschraube eingestellt werden kann. Die Anzeige ist unabhängig von der Gasströmungsgeschwindigkeit. — Zur *Eichung* wurde folgendermaßen vorgegangen: Aus einem mit 100 % Kohlendioxyd gefüllten Douglassack wurde mit einer 50-cm<sup>3</sup>-Spritze ein definiertes Volumen CO<sub>2</sub> entnommen und mit Frischluft so in einem Glaszylinder gemischt, daß sich Kohlendioxyd-Frischluft-Gemische von 2, 4, 6, 8 und 10 Volumprozent Kohlensäure bei Atmosphärendruck ergaben. Mit Dreibegehahn wurde nun bei laufender Pumpe von Frischluft auf das kohlensäurehaltige Gasgemisch und dann wieder auf Frisch-

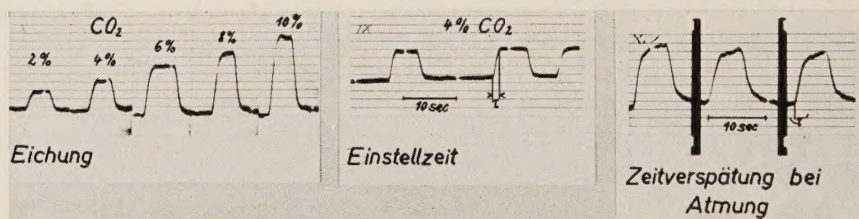


Abb. 3. Linkes Bild: Eichkurven bei 2, 4, 6, 8 und 10 % Kohlendioxydgehalt eines Frischluftgemisches. Mittleres Bild: Trapezförmige Eichkurve bei rechteckigen Kohlendioxydgehaltssprüngen von 0 auf 4 %. Man sieht die auf die Galvanometerträgheit zurückzuführende Einstellzeit  $\tau$  von 1,2 sec. Rechtes Bild: Durch schädlichen Raum des Rohrsystems bedingte Zeitparallaxe  $\tau$  von 1,33 sec bei normaler Atmung. Der rechte Rand der (schwarzen) Lichtmarke bezeichnet den Beginn der Ausatmung.

luft praktisch momentan umgeschaltet. Man erhält bei dieser zeitlich rechteckigen Kohlensäurebeschickung der Apparatur trapezförmige Eichkurven, wie sie für einen Konzentrationssprung von 4 % das mittlere Bild der Abb. 3 veranschaulicht. Die Flanken der Trapeze sind durch die Trägheit des Galvanometers (ungedämpfte Eigenschwingungszahl 0,52 Hz) verursacht. Bei dem verwendeten Typ betrug die Einstellzeit  $\tau$  z. B. 1,2 sec. Daneben besteht wegen des schädlichen Raums des Gasleitungssystems eine Zeitverspätung der Registrierung, die neben dessen Größe von der Pumpenförderleistung abhängt. Bei Verwendung einer 50-Hz-Vibrationspumpe betrug diese Zeitverspätung 1,33 sec (unteres Bild der Abb. 3 bei normaler Atmung). Diese Zeitparallaxe muß bei gleichzeitiger Registrierung anderer Respirationsgrößen berücksichtigt werden. — Schließlich zeigt das linke Bild der Abb. 3 eine Eichserie von 2 bis 10 % Kohlendioxyd. Bei einiger Sorgfalt der Einstellung gelingt es ohne große Mühe eine lineare Eichkurve (mm Ordinate gegen % Kohlendioxyd) zu erhalten. Mit dem beschriebenen einfachen Arbeitsgang läßt sich eine Genauigkeit von 0,5 % Kohlendioxydgehalt (größte Streuung der Einzelwerte; die mittlere



Abweichung ist kleiner, erfordert aber statistische Mittelwertbildung) erreichen, die von der gleichen Größenordnung wie die derzeitige Nullpunktskonstanz der Apparatur ist.

Ein genaueres Eichverfahren (Herstellung von Gasgemischen in Tonometern mit Quecksilberfüllung) mit Kontrolle durch den *Haldaneschen* Gasanalyseapparat wird derzeit erprobt, ist quantitativ aber erst sinnvoll bei in gleichem Grad verbesserter Nullpunktskonstanz, an der ebenfalls zur Zeit gearbeitet wird.

In der folgenden Abb. 4 ist von der Vp. He. in Ruhe, sitzend bei gemischter Kost geatmet worden, dann wurde der Atem willkürlich für die Dauer von 30 Sekunden angehalten und schließlich nach Beendigung der Apnoe unwillkürlich hyperventiliert bis zum Wiedereintritt der Normatmung. Man erkennt an den ersten fünf Atemzügen die Beruhigung der Atemfrequenz durch Gewöhnung an die Versuchsbedingungen (Dauer jeden Atemzugs 6,7; 5,6; 8,6; 8,9; 8,9 sec) bei konstantem mittleren Kohlendioxidgehalt von etwa 4 %. Innerhalb des Atemzuges steigt der Kohlensäuregehalt langsam an, entsprechend der Tatsache, daß am Ende jeder Ausatmung die alveolare Kohlendioxidkonzentration, zu Beginn jedoch ein

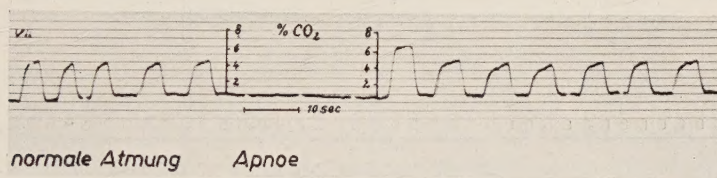


Abb. 4. Typisches Kurvenbeispiel einer gesunden Vp., die zuerst normal in Ruhe im Sitzen atmet, dann den Atem anhält (30 sec), anschließend unwillkürlich hyperventiliert. Der Anstieg des Kohlendioxidgehalts während der Apnoe um etwa 2 % ist zu erkennen.

Gasgemisch, dem noch die Luft des schädlichen Raums der Atmungsorgane beigemischt ist, gemessen wird. Nach der Apnoe enthalten schon die ersten Anteile der Ausatemluft relativ viel Kohlendioxid mit deutlich erhöhtem mittleren Gehalt von etwa 6,5 % bei langsamem Absinken auf etwa 4,5 % beim letzten registrierten Atemzug. Die Atemfrequenz liegt höher als bei den beiden letzten Atemzügen vor der Apnoe (Dauer jeden Atemzugs 7,8; 8,9; 7,8; 7,8; 8,3; 8,0; 8,9 sec). Zuletzt ist wieder die normale Steilheit des Kohlendioxidanstiegs während der einzelnen Ausatmung und normale Atemfrequenz erreicht. Die Diagramme sind in allen Einzelheiten mit lichtelektrisch gewonnenen Kurven (*R. C. Fowler*<sup>2</sup> Fig. 6, S. 177) zur Deckung zu bringen.

In einer weiteren Versuchsreihe wurde die Wirkungsweise der Kühlung und Wasserdampfaborption untersucht (Abb. 5). Arbeitet man ohne Kühlung und Absorber, so erhält man bei der sonst verwendeten Empfindlichkeit der Apparatur das linke Bild: Bei der ersten Ausatmung steigt die Absorption sprunghaft an, bei der zweiten nochmals um eine sehr kleine Stufe, ohne daß weiterhin die Änderung des Kohlendioxidgehalts überhaupt meßbar würde. Wir führen dieses Ver-

halten (ersten beiden Stufen) auf den bei der Temperatur der Ausatemluft (etwa  $34^{\circ}\text{C}$ ) hohen Wasserdampfgehalt in der Meßkammer zurück. Entsprechend den *Schmidtmüllerschen* Kurven (Abb. 1) wird dabei die Absorption für Kohlendioxyd um eine Größenordnung kleiner, so daß die Größe der Ausschläge unter die Meßbarkeit abfällt. Dies beweist das mittlere Bild: Nach Zuschaltung der Kühlung kondensiert ein großer Teil des Wasserdampfs im Kühlrohr. Die Kohlendioxydabsorption steigt entsprechend der geringeren Feuchte an, bleibt aber immer noch kleiner als

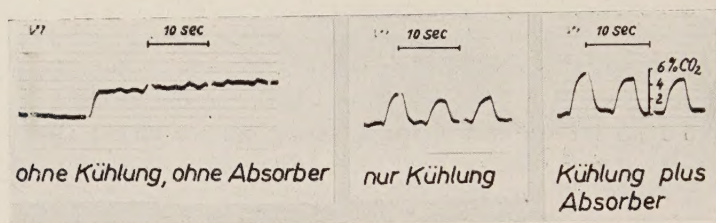


Abb. 5. Wirkung von Kühlung und Restwasserdampfadsorption an Calciumchlorid. Linke Kurve: normale Atmung ohne Kühlung und ohne Absorber. Mittlere Kurve: Dasselbe ohne Absorber. Rechte Kurve: Dasselbe mit Kühlung und Absorber. Nähere Erklärung im Text.

bei völlig trockenem Gasmisch; der Restwasserdampfgehalt äußert sich in kleinen Zäckchen der registrierten Kurve. Erst nach dessen Adsorption an das Kalziumchlorid (bei Zuschaltung des Absorbers; rechtes Bild) erhält man die richtigen Diagramme, die nun auch mit trockenem Kohlendioxyd eichbar sind.

#### Anwendungsbeispiele

Die praktische Verwendbarkeit des Verfahrens soll schließlich an einigen Anwendungsbeispielen aufgezeigt werden. So sieht man in Abb. 6, oberes Bild, wie beim Übergang aus der Ruhe (mittlerer Kohlendioxydgehalt 4,5 %) zur Arbeit (30 sec Treppensteigen) nicht nur die Atemfrequenz (neben der hier nicht abzulesenden Vergrößerung der pro Zeiteinheit ventilierten Luftmenge), sondern auch der Kohlendioxydgehalt erheblich ansteigt und auch nach Absetzen der Arbeit lange Zeit hochbleibt (6; 5,3; 5,8; 6; 6,2; 6; 5,8; 5,9 % im Mittel bei jeder Ausatmung), während er z. B. bei unwillkürlicher Hyperventilation nach Apnoe (Abb. 4) rasch zur Norm absinkt. — Im unteren Bild ist zu sehen, daß bei willkürlicher Hyperventilation nach Apnoe (30 sec) der Kohlensäuregehalt durch Abrauchen von  $\text{CO}_2$  sogar unter die vorherige Norm abfällt (hier unter 4 % gegenüber 4,8 % vor der Apnoe). — Endlich ist in Abb. 7 abzulesen, daß in pathologischen Fällen mit verschlechtertem Kreislauf (Beispiel chronisches cor pulmonale; linkes Bild) schon in Ruhe Kohlendioxydwerte in der Ausatemluft zu messen sind (zwischen 6 und 7 %), wie sie am Gesunden erst bei erheblicher Arbeitsbelastung auftreten. In den beiden letztregistrierten Atemzügen fällt der erhebliche Unterschied im Prozentgehalt der ersten Atemluftanteile gegenüber der Alveolarluft am Ende jeden



Atemzuges auf. Zum Vergleich ist das Diagramm einer gesunden Vp. in völliger Ruhe unmittelbar danach registriert worden (rechtes Bild).

Grenzt man das beschriebene Verfahren gegen die schon vorhandenen ab, so sieht man, daß die Einstellzeit von 1,2 sec eine um eine Größen-

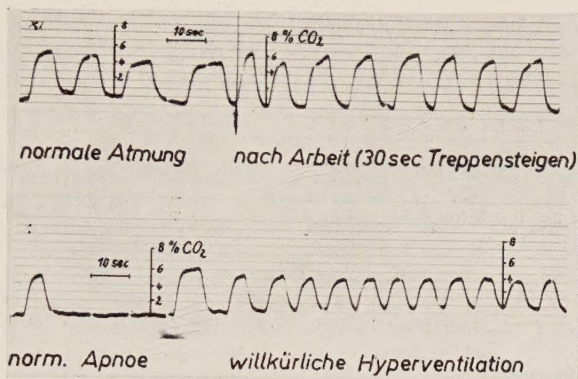


Abb. 6. Oberes Bild: Anhaltender Anstieg des Kohlendioxydgehaltes um etwa 1,5 % nach leichter Arbeit. Unteres Bild: Absinken des  $\text{CO}_2$ -Gehaltes unter die Norm bei willkürlicher Hyperventilation nach Apnoe von 30 sec.

ordnung feinere zeitliche Auflösung des Kohlendioxydgehaltes der Ausatemluft liefert als das Reinsche Verfahren. Gegenüber der massenspektrographischen Methode im Vakuum stellt der geringere Aufwand und die einfache Eichbarkeit einen Vorzug dar. Das lichtelektrische Verfahren bei Atmosphärendruck ist wohl einfacher, hat jedoch eine Genauigkeit

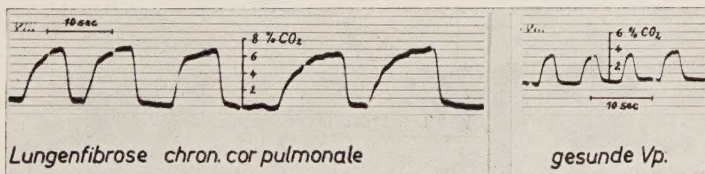


Abb. 7. Linkes Bild: Gesteigerter Kohlendioxydgehalt der Ausatemluft (zwischen 6 und 7 %) bei einem Patienten mit *cor pulmonale* in Ruhe sitzend. Rechtes Bild: Kohlensäuregehalt der Ausatemluft einer gesunden Vp. in Ruhe sitzend zum Vergleich.

zwischen 0,5 und 1 Kohlensäureprozent. Ferner enthält es keine Maßnahme zur Ausschaltung der Wirkung von Wasserdampf Beimengungen auf die Meßanzeige. Unser Verfahren ist zwar hinsichtlich der Genauigkeit und Nullpunkt Konstanz bisher noch nicht überlegen. Die Genauigkeit von 0,5 Kohlendioxydprozent wird zudem erst nach einer Einbrennzeit von 1 Stunde erreicht. Doch sind diese Mängel grundsätzlich verbesserungsfähig; bis zu welchem Grad, muß die Zukunft zeigen.

### Zusammenfassung

Es wird ein Verfahren beschrieben, bei dem der Kohlendioxydgehalt der Ausatemluft des Menschen fortlaufend registriert wird. Es beruht auf dem im Vergleich zu den anderen Teilgasen größeren Schallabsorptionskoeffizienten des Kohlendioxyds. Die Atemluft wird zur Messung gekühlt und getrocknet. Eine einfache Eichung wird beschrieben, der Einfluß von Wasserdampf Beimengungen auf die Meßanzeige diskutiert und experimentell untersucht. Die Meßgenauigkeit beträgt derzeit 0,5 Kohlendioxydprozent, die Einstellzeit 1,2 sec. Die Brauchbarkeit des Verfahrens wird anhand einiger Anwendungsbeispiele bei einer Gesamtzahl von bisher über 100 Einzelmessungen aufgezeigt.

### Summary

The author describes a procedure permitting continuous registration of the carbon dioxide contents of the expired air in men. This procedure is based on the fact that the coefficient of sound absorption of carbon dioxide is larger than that of the other constituent gases. The respiratory air will be cooled and dried for the measuring. The author furthermore describes a simple gauging device and discusses as well as investigates experimentally the influence of steam admixtures on the measuring result. The accuracy of the measuring amounts to 0.5% of carbon dioxide and the response time to 1.2 seconds. In connection with some practical examples from among a total of 100 individual measurings, the author demonstrates the merits of this procedure.

### Résumé

Nous décrivons un procédé qui registre d'une façon continue la teneur en dioxyde de carbone de l'air expiré par l'homme. Ce procédé est basé sur le fait que le coefficient d'absorption des ondes sonores du dioxyde de carbone est plus grand que celui des autres gaz composants. L'air expiré est, pour le mesurage, refroidi et séché. Nous décrivons un jaugeage simple et nous discutons et examinons expérimentalement l'influence de l'addition de vapeur sur le résultat du mesurage. La précision du mesurage est maintenant de 0.5% de dioxyde de carbone, le temps d'orientation de 1,2 secondes. Les mérites du procédé sont démontrés par quelques exemples pris dans un nombre total de plus de 100 mesurages individuels.

### Schrifttum

- 1 Faulconer, A. u. R. W. Ridley, *Anesthesiology* **11** (1950): 265 — 2 Fowler, R. C., *Rev. scient. Instrum.* **20** (1949): 175 — 3 Großmann E., *Ann. Physik* **13** (1932): 681 — 4 Hitchcock, F. A., *Abstracts and communic. Intern. Physiol. Kongr. (XVIII) Kopenhagen 1950* — 5 Keidel, W. D., *Suppl. al Vol. VII, Serie IX del nuovo cimento* **1950**, 2: 1 — 6 Kneser, H. O. u. V. O. Knudsen, *Ann. Physik* **21** (1933): 682 — 7 Rein, H., *Handbuch d. biol. Arbeitsmeth. Abt. IV / Teil 13*: 462 — 8 Schäfer und Matossi, *Das ultrarote Spektrum*. Berlin 1930 — 9 Schmidt-müller, N., *Akustische Zeitschrift* **3** (1938): 115



*Aus dem Physiologischen Institut der Universität Wien  
(Vorstand: Prof. Dr. G. Schubert)*

## **Auslöschungs-Phänomene an bewegten Lichtmarken**

### **Retinale Hemmungsvorgänge**

*Von G. Schubert*

Mit 2 Abbildungen

Eingegangen am 2. Juni 1953

Werden Lichtmarken bestimmter Konfiguration und bestimmter Größe vor dem ruhenden Auge mit bestimmter Geschwindigkeit bewegt (mittels rotierender Spiegel auf eine halbkreisförmige Projektionsfläche geworfen), so treten 2 Auslöschungsphänomene an diesen auf, welche nachweisbar physiologisch begründet sind. So erscheint ein kreisrunder Lichtfleck ungefähr zur Hälfte hell, in der nachfolgenden dunkel, und zwar dunkler als der Hintergrund; bei höherer Geschwindigkeit der Bildbewegung tritt auch eine Abdunklung der vorderen Zone auf (s. Abb. 1). Gleiches ist der



Abb. 1

Abb. 2

Fall bei einer Quadratform der Lichtmarke, nur daß hier die vorlaufende Abdunklung schon bei geringerer Geschwindigkeit aufscheint (s. Abb. 2; in beiden Abb.: Grad der Auslöschung bei hoher Leuchtdichte der Marken). Die Auslöschungsbedingungen für diese Phänomene sind:

1. Ein- oder beidäugige Beobachtungen mit streng festgehaltenem Blick. Dabei ist es gleichgültig, ob foveal oder parafoveal beobachtet wird. Die Auslöschung besteht auch bei einmaligem Durchgang der Marke.
2. Eine bestimmte Geschwindigkeit der Bewegung; dieselbe liegt zwischen  $30^{\circ}/\text{sec}$  und  $80^{\circ}/\text{sec}$ .

3. Eine bestimmte Größe der Lichtmarke; umfaßt dieselbe einen Gesichtswinkel von mehr als  $3^\circ$ , dann fehlen die Phänomene; es treten eine Reihe anderer Erscheinungen, so vor allem — bei höheren Geschwindigkeiten — Bildverzerrungen auf. Hingegen sind die Auslöschungen auch bei kleinsten Feldgrößen vorhanden.
4. Eine bestimmte Leuchtdichte — Differenz zwischen Marke und Hintergrund bzw. eine bestimmte Helligkeit der Marke; die bezüglichen Schwellenwerte liegen für die vorlaufende und nachfolgende Auslöschung verschieden (s. unten).
5. Die Phänomene sind sowohl bei Hell- wie bei Dunkeladaptation zu beobachten.
6. Hinsichtlich der vorlaufenden Auslöschung zeigt sich ein Einfluß der Form des senkrecht zur Bewegungsrichtung liegenden Kontur. Während beim quadratischen Feld diese Auslöschung schon bei geringerer Geschwindigkeit (lange Reizzeit d. i. Dauer der der Größe der Lichtmarke entsprechenden retinalen Bildverschiebung) auftritt, erscheint sie bei der kreisrunden Marke in kleinerem Ausmaß erst bei höherer Geschwindigkeit (kurze Reizzeit), bei einem auf die Spitze gestellten Quadrat, also bei einem rechtwinkelig abgelenkten Kontur überhaupt nicht. Gleiches gilt für die Reizschwelle, die bei kreisrundem Reizfeld ungefähr doppelt so hoch liegt als beim quadratischen (s. Tabelle). Ein derartiger Einfluß der Konturen besteht hinsichtlich der Auslöschung im rückwärtigen Anteil der Lichtmarken nicht. Hier sind sowohl die Reizschwellen wie die Schwellenwerte der Geschwindigkeit bzw. die erforderlichen Reizzeiten von ungefähr gleicher Größenordnung (s. Tabelle: Gesichtswinkel der Reizfelder  $2,5^\circ$ ; Grund: 2,5 asb; Marken-helligkeit bei Bestimmung der Schwellenreizzeit 72 asb; Geschwindigkeit bei Bestimmung der Schwellenintensität:  $80^\circ/\text{sec} = 30 \text{ msec Reizzeit}$ ).

Diese Auslöschungsphänomene wurden bisher nicht beobachtet. Auch die nachfolgende Auslöschung des bewegten Reizfeldes steht in keinem direkten Zusammenhang mit den seit langem bekannten Nachreaktionen, wie sie bei Einwirkung kurzdauernder Lichtreize, z. B. bei Bewegung heller Objekte bei sonst dunklem Gesichtsfeld wahrgenommen werden, wobei dem primären Bild eine ganze Reihe von Nachbildphasen in Intervallen nachfolgen und wobei sich die Fovea verschieden von der Netzhautperipherie verhält (*Hess, Tschermak*). Bei der hier beschriebenen nachfolgenden Auslöschung besteht hingegen eine partielle Auslöschung des primären Bildes, welches bei Blickverfolgung vollkommen unbeeinflusst erscheint.

Ehe eine Deutung dieser Phänomene versucht wird, sei kurz auf den Ort ihrer Entstehung eingegangen. Es handelt sich wahrscheinlich um retinale Vorgänge. Dafür spricht die Begrenzung der Auslöschung beim quadratischen Feld. Dieselbe weist Bogenformen auf (s. Abb. 2). Sie ist die gleiche wie die der räumlichen Induktion des gleichen Feldes nach *Motokawa*. Bei dessen Versuchen wurde der räumliche Simultankontrast, die „Induktion“, bei Dauerbelichtung von Netzhautarealen in Form ver-



schieden konfigurierter Farbfelder durch Bestimmung der elektrischen Reizschwelle des Auges ermittelt. Es zeigte sich, daß die äquiinduktiven Linien (deren Einzelpunkte den gleichen Kontrasteffekt in der Umgebung des Reizfeldes geben) bei einem kreisförmigen Feld zirkulär um dieses, hingegen in der Umgebung eines quadratischen Reizfeldes in Bogenform um dieses verlaufen. An den Ecken des Quadrates besteht ein Minimum an „Induktion“. Die gleiche Form der Begrenzung zeigt die Auslöschung des vorderen wie rückwärtigen Ausschnittes des quadratischen Feldes, nur daß hier der Induktionseffekt entsprechend der momentanen Weißbelichtung in einer Verdunkelung besteht. Gegensinnige Induktions- bzw. Simultankontrasteffekte werden aber schon seit langem auf Hemmungsvorgänge zurückgeführt. Daß dieselben tatsächlich schon in den Neuralstrukturen der Retina auftreten, wurde kürzlich in präziser Weise von Barlow nachgewiesen.

Tabelle

Auslöschung	■	●	◆	■	●	◆
vorne	36°/sec 72 msec	72°/sec 35 msec	—	4,8 asb	10 asb	—
rückwärts	60°/sec 42 msec	58°/sec 46 msec	60°/sec 42 msec	9,5 asb	10 asb	11 asb

Daß in Sonderheit die vorlaufende Auslöschung nur durch Hemmungsvorgänge bedingt sein kann, dafür spricht die Tatsache, daß kein anderer nervöser Vorgang bekannt ist, der zeitlich der Erregung retinaler Strukturen vorausgeht als eben die Hemmung, und zwar in Form der von Granit an retinalen Elementen nachgewiesenen sogenannten präexcitatorischen Hemmung. Dieselbe besteht — mit Beginn der Belichtung der Erregung vorausgehend — in einer partiellen oder totalen Unterdrückung der Aktivität der verschiedenen Kategorien retinaler Elemente (Ganglienzellen in Verbindung mit Rezeptorgruppen). Wie diese „preexcitatory inhibition“ erweist sich auch die Auslöschung des vorderen Anteils der bewegten Lichtmarke als abhängig von der Reizintensität: Bei gegebener Reizzeit ist nicht nur ein bestimmter Schwellenwert zur Auslöschung erforderlich (s. Tabelle), sondern die Auslöschung wird mit Überschreiten desselben stärker; während bei niederer Intensität nur ein mittleres Grau erscheint, wird bei weiterer Steigerung derselben die ausgelöschte Zone dunkler bis schwarz, d. h. die partielle Hemmung wird durch Reizverstärkung komplett.

Was die nachlaufende Auslöschung betrifft, so kann dieselbe nicht ohne weiteres als „postexcitatory inhibition“ aufgefaßt werden, wie sie gleichfalls experimentell an retinalen Elementen bzw. Optikusfasern bei verschiedenen Wirbeltieren nachgewiesen wurde. Denn diese Auslöschung setzt nicht mit Ende des Reizes ein, sondern dieser selbst wird zum Teil

unterdrückt. Kommt doch das Reizfeld in seiner Helligkeit nicht voll zur Wahrnehmung. Daß es sich gleichfalls um retinale Hemmungsvorgänge handelt, darauf weist vor allem wieder die Intensitätsabhängigkeit hin. Je höher die Reizstärke desto dunkler wird die ausgelöschte Zone. Die Verhältnisse liegen so, als ob die postexcitatorische Hemmung noch die nachfolgende Zone des Reizfeldes betreffen würde. Beide Hemmungsvorgänge kommen als scharf begrenzte Simultankontrasteffekte in der Lichtmarke selbst zum Ausdruck. Dabei scheinen diese Effekte, die nur dann auftreten, wenn die Reizfelder klein und die Reizzeit kurz ist, von den senkrecht zur Bewegungsrichtung liegenden Reizkonturen auszugehen, die aber selbst ausgelöscht werden.

#### *Zusammenfassung*

Es werden an bewegten Lichtmarken 2 Auslöschungsphänomene beschrieben, welche auf retinale Hemmungsvorgänge zurückgeführt werden. Die Bedingungen für ihr Auftreten hinsichtlich Größe und Form des Reizfeldes, Reizstärke und Reizzeit werden festgelegt.

#### *Summary*

The author describes two extinction phenomena which were observed during the movement of light marks in front of the eyes. These phenomena are attributed to retinal inhibition processes. The author then establishes the necessary conditions for the appearance of these phenomena with respect to size and shape of the field of stimulation as well as the strength and time of the stimulation itself.

#### *Résumé*

Nous décrivons deux phénomènes d'extinction qui furent observés lors du mouvement de marques lumineuses devant les yeux; ces phénomènes doivent être attribués à des processus de blocage dans la rétine. Nous établissons les conditions pour leur apparition suivant la dimension et la forme du champs d'excitation ainsi que la puissance et la durée de l'excitation.

#### **Schrifttum**

Hess, C., Pflügers Arch. **179** (1920): 50 — Tschermak, A. v., Bethes Hdb. d. norm. u. pathol. Physiol. **12** (1929), 1: 465 — Motokawa, K., J. Neurophysiol. **13** (1950): 413 — Barlow, H. B., J. Physiol. **119** (1953): 69 — Granit, R., Sensory Mechanisms of the Retina. Oxford 1947



Aus der Universitäts-Augenklinik Bonn  
(Direktor: Prof. Dr. H. K. Müller)

## Gleichzeitige Registrierung von Elektretinogramm und spikes (Spitzenpotentialen) an der Netzhautoberfläche

Von W. Best

Mit 3 Abbildungen

Eingegangen am 22. Mai 1953

Zur elektrophysiologischen Untersuchung der Netzhaut stehen bei Vertebraten mehrere Methoden zur Verfügung, deren älteste die Elektretinographie ist (*Holmgren*, 1865). Belichtet man die Netzhaut, so läßt sich von ihr oder vom intakten Auge ein relativ langsames Aktionspotential ableiten, das Elektretinogramm. Dieses variiert in Form und Größe nach Tierart, Adaptationszustand und Reizbedingungen. Die einzelnen Phasen des Elektretinogramms bezeichnet man mit den Buchstaben a, b, c und d.

Weitere elektrophysiologische Methoden zur Untersuchung der Netzhautfunktion wurden u. a. von *Hartline* und *Granit* entwickelt. Die Fortleitung der Erregung von der Netzhaut zum Gehirn geschieht wie in anderen nervösen Geweben in Form von Impulsen, die sich elektrophysiologisch als „spikes“ (Spitzenpotentiale) registrieren lassen. Mit Hilfe von Mikromethoden sind „spikes“ an der Netzhautoberfläche von einzelnen Nervenfasern bzw. über den Opticusganglienzellen ableitbar. Unter anderem zeigte sich, daß es große und kleine „spikes“ gibt. Die großen stammen von den Riesenganglienzellen (*Rushton*), die anderen vermutlich von kleineren Ganglienzellen. Bei Warmblütern geben die Ganglienzellen bei Dunkelheit häufig Spontanentladungen. Bei Belichtung lassen sich drei Reaktionsformen unterscheiden. Gehäufte Entladungen am Beginn oder während der Belichtung: „on“-Antwort. Gehäufte Entladungen nach Schluß der Belichtung: „off“-Antwort. Eine Kombination beider Typen ist die „on-off“-Antwort. Auf die zahlreichen wichtigen Untersuchungen mit den angeführten Methoden kann hier nicht eingegangen werden (vgl. dazu *Granit*, 1947 und 1950).

In der vorliegenden Arbeit wird ein kurzer vorläufiger Bericht über Versuche gegeben, in denen die Elektretinographie mit der *Granitschen*

Mikroelektrodenteknik kombiniert wird. Wir registrieren mit ein- und derselben Elektrode von der Netzhautoberfläche gleichzeitig das Elektoretinogramm und „spikes“. Es interessiert uns, ob eine Beziehung zwischen Größe und Form des Elektoretinogramms einerseits und Größe und Art der „spikes“ andererseits besteht. Diese Frage, von der unsere Versuche ausgingen, kann bisher nicht beantwortet werden. Da uns aber einiges an unseren bisherigen Ergebnissen interessant erscheint, möchten wir schon jetzt darüber berichten. Zunächst soll die Methodik besprochen werden.

#### Methodik

Als Versuchstier dienten dunkeladaptierte decerebrierte Katzen. Entsprechend der *Granitschen* Technik wurden an einem Auge des Tieres Hornhaut und Linse entfernt, um die differente Elektrode von vorn her durch den Glaskörper an die Netzhautoberfläche heranzuführen zu können. Dieses geschah mit Hilfe eines Mikromanipulators. Die indifferente Elektrode befand sich unter der Kopfhaut in der Gegend der Decerebrationswunde. Das Versuchstier war in einem kleinen *Faraday*-Käfig untergebracht.

Die Registrierung der Potentialschwankungen erfolgte über Verstärker und Kathodenstrahloscillographen mit einem Photokymographion. Wir benutzten wahlweise einen 4-stufigen Kondensator-gekoppelten Verstärker mit kurzer Zeitkonstante, der außer an den Kathodenstrahloscillographen an einen Lautsprecher angeschlossen war oder einen 3-stufigen direkt-gekoppelten Verstärker. Der Kondensator-gekoppelte Verstärker diente zum Aufsuchen geeigneter „spikes“. Danach schalteten wir den direkt-gekoppelten Verstärker ein, um außer den „spikes“ auch die langsamen Belichtungspotentiale zu registrieren.

Die differente Elektrode bestand aus einem Silberdraht von 25  $\mu$  Durchmesser, der in Glas eingeschmolzen war. Die herausragende Spitze des Drahtes war elektrolytisch chloriert.

In den ersten Versuchen belichteten wir die gesamte Netzhaut, später gingen wir zu einer Mikrobeleuchtung über. Wir formten dazu das Glas, in das der Silberdraht eingeschmolzen wurde, trichterförmig. Die Außenfläche dieses kleinen Glastrichters lackierten wir weiß und darüber schwarz, wobei wir an der Spitze rings um die eigentliche Elektrode einen Hof frei ließen, dessen Durchmesser weniger als  $\frac{1}{10}$  mm betrug. Beim Öffnen eines Compurverschlusses wurde von oben „weißes“ Licht in den Trichter geworfen. Als Lichtquelle diente eine 12 Volt, 35 Watt Osram-Glühbirne. Es bestand die Möglichkeit Filter in den Strahlengang einzuschalten. Die Leuchtdichte des Reizlichtes ließ sich leider bisher nicht bestimmen. Beginn und Ende des Lichtreizes wurden über eine Photozelle, einen Verstärker und einen zweiten Kathodenstrahloscillographen ebenfalls registriert. Gewöhnlich benutzten wir eine Reizdauer von 1 sec. Der zweite Kathodenstrahloscillograph diente gleichzeitig zur Zeitmarkierung.

Die diffuse Belichtung der Netzhaut, die wir zuerst anwendeten, hat einen wesentlichen Nachteil. Das Elektoretinogramm stammt bei dieser Art der Belichtung von der gesamten Netzhaut, während von den „spikes“ nur diejenigen registriert werden, die in unmittelbarer Nähe der Mikroelektrode entstehen. Um ausschließlich ein Elektoretinogramm des Netzhautbezirkes zu erhalten, von dem die gleichzeitig registrierten „spikes“ stammen, müßte man eine Mikrobeleuchtung des Receptivfeldes der betreffenden „feuernden“ Opticusganglienzelle vornehmen. Dieses würde zu einer weiteren Komplizierung der Versuchsanordnung führen. Zudem



besteht eine andere Schwierigkeit. Bekanntlich überlappen sich die Receptivfelder der Opticusganglienzellen gegenseitig sehr stark. Wenn wir das Receptivfeld einer Riesenganglienzelle belichten, so sind außer der Riesenganglienzelle eine große Anzahl kleinerer Ganglienzellen tätig, die ebenfalls Erregungen aus diesem Netzhautgebiet weiterleiten. Es ist darum zu erwarten, daß eine Korrelation zwischen Größe und Form des Elektoretinogramms und Größe und Art der „spikes“ nur schwer aufzudecken ist, falls sie vorhanden sein sollte.

Trotz dieser vorauszusehenden Schwierigkeiten haben wir begonnen Elektoretinogramm und „spikes“ bei Mikrobeleuchtung gemeinsam zu registrieren. Wir bemühten uns, die belichtete Netzhautfläche möglichst klein zu halten. Die lichtaussendende Fläche unserer Elektrode hatte, wie erwähnt, einen Durchmesser von weniger als  $1/10$  mm. Die Größe des belichteten Netzhautbezirkes läßt sich nicht exakt angeben. Nach orientierenden Messungen dürfte die belichtete Fläche in Höhe der Sinneszellenlage einen Durchmesser von höchstens  $1/2$  mm gehabt haben, d. h. die belichtete Fläche ist verhältnismäßig noch sehr groß.

### Versuchsergebnisse und Diskussion

Abb. 1 zeigt ein Beispiel der gemeinsamen Registrierung von Elektoretinogramm und „spikes“.

Es findet sich regelmäßig, daß Größe und Form des Elektoretinogramms bei ein und demselben Versuchstier an verschiedenen Stellen der Netzhautoberfläche variieren. Da sich bisher nichts darüber aussagen läßt,

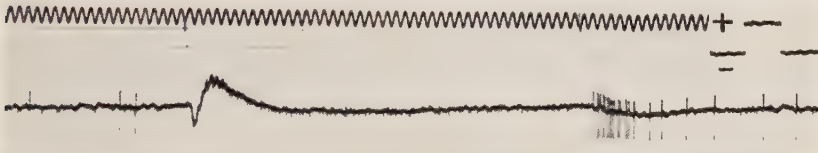


Abb. 1. Oberer Kathodenstrahl: Zeitmarkierung (Wechselstromfrequenz, eine Schwingung =  $1/50$  sec) und Reizmarkierung (Beginn der Belichtung: Ausschlag nach unten, Ende der Belichtung: Ausschlag nach oben). Unterer Kathodenstrahl: Elektoretinogramm mit „spikes“. Der große „spike“ zeigt eine Spontanfrequenz, die durch Belichtung gehemmt wird. Nach Schluß der Belichtung zahlreiche Entladungen („off“-Antwort). Während der Belichtung sind kleinere „spikes“ zu sehen (vorwiegend „on“-Antwort). Rechts oben ein Testreiz von 0,2 mV.

worauf die Unterschiede beruhen — für die von uns vermutete Beziehung zu Art und Größe der Opticusganglienzell-„spikes“ findet sich vorerst kein Anhalt — wollen wir in der vorliegenden Arbeit nicht weiter darüber berichten.

Es sei hier auf eine andere Beobachtung eingegangen, die wir öfter in unseren Versuchen machten. Der glatte Verlauf der b-Welle, den wir im allgemeinen bei Ableitung von der Hornhaut zu sehen gewohnt sind, ist

häufig durch negative Zacken unterbrochen. Derartige Unregelmäßigkeiten in der *b*-Welle wurden schon öfter beschrieben. *Fry* und *Bartley* vermuteten, daß es sich dabei um die Auswirkung synchronisierter Entladungen in den Opticus handele. Diese Vermutung wurde durch *Therman* bestätigt, der nachwies, daß die kleinen Zacken gleichzeitig mit den Opticusimpulsen („spikes“) verschwinden, wenn das eröffnete Auge mit Kalium behandelt wird. In unseren Versuchen ist nun häufig direkt zu

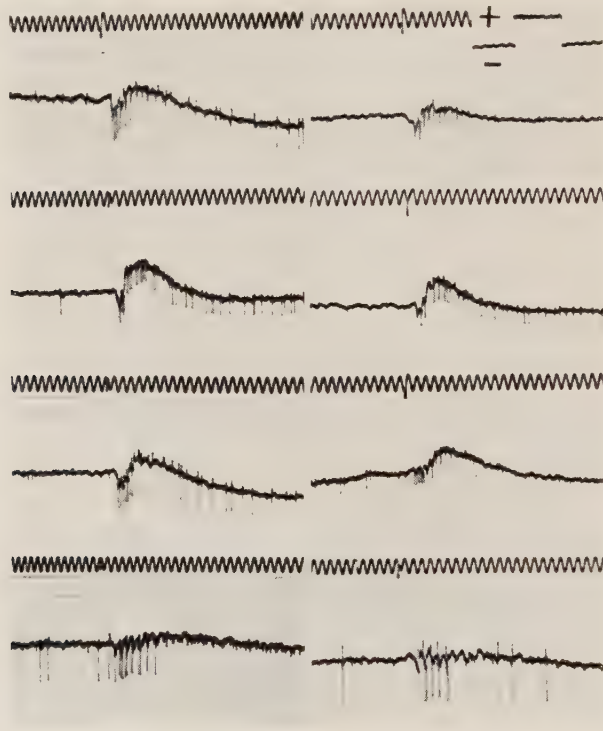


Abb. 2. Oberer Kathodenstrahl: wie in Abb. 1 (es ist nur der Beginn der Belichtung zu sehen). Unterer Kathodenstrahl: Elektroretinogramm und spikes. Bei allen „spikes“ handelt es sich um „on“-Antworten. Die oberen 6 Kurven stammen aus Versuchen mit „weißem“ Reizlicht, bei den unteren beiden Kurven wurde ein Rotfilter (Schott, RG 2) benutzt. Rechts oben ein Testreiz von 0,2 mV.

sehen, daß die kleinen Unregelmäßigkeiten der *b*-Welle von Gruppenimpulsen begleitet sind (Abb. 2).

Es erscheint uns bemerkenswert, daß nicht die „spikes“ selbst die Unregelmäßigkeit im Kurvenverlauf verursachen. Man sieht in vielen Aufnahmen deutlich, daß die „spikes“ erst auftreten, wenn die Zacken schon begonnen haben. Am häufigsten finden sich die „spikes“ an der Stelle der größten Negativität der betreffenden Zacke. Die Ursache der Zacken



scheint darum ein Vorgang zu sein, der mit der „spike“-Entladung weitgehend gekoppelt ist, ihr aber zeitlich vorausgeht.

Derartige — der „spike“-Entladung vorausgehende — „Praepotentiale“ sind in der Elektrophysiologie bekannt. Brock, Coombs und Eccles berichteten vor kurzem über Untersuchungen an Motoneuronen des Rückenmarks mit intracellulären Elektroden. Bei orthodromer Reizung der Ganglienzelle nimmt ihr Ruhepotential ab. Erreicht dieser Vorgang einen gewissen Schwellenwert, dann kommt es zur „spike“-Entladung. Das dem „spike“ vorangehende Praepotential — die relativ langsamere vorangehende Abnahme des Ruhepotentials — bezeichnet Eccles als „Postsynapti-

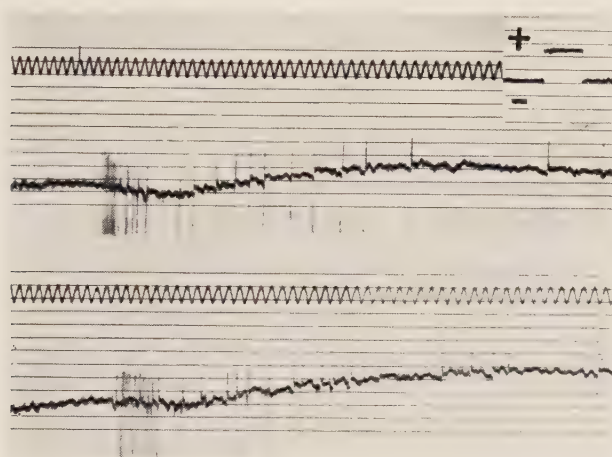


Abb. 3. Oberer Kathodenstrahl: wie in Abb. 1 (es ist nur das Ende der Belichtung zu sehen). Unterer Kathodenstrahl: „spike“-Entladungen nach Schluß der Belichtung („off“-Antwort). Die Aufnahmen — die von derselben Netzhautstelle stammen — sind etwas zu schwach entwickelt, so daß manchmal nur der obere Teil der „spikes“ deutlich zu sehen ist. Man beachte, daß die Basislinie vor vielen spikes deutlich nach dem Negativen abweicht, um nach dem „spike“ ein wenig zum Positiven versetzt weiterzugehen. Rechts oben ein Testreiz von 0,2 mV.

ches Potential“. Wir halten es für wahrscheinlich, daß die Unregelmäßigkeiten in der *b*-Welle zum mindesten teilweise auf postsynaptische Potentiale zurückzuführen sind.

In wenigen unserer Aufnahmen ist auch vor einzelnen „spikes“ ein vorausgehendes negatives Potential zu sehen (Abb. 3). Derartige Praepotentiale vor einzelnen spikes hat inzwischen schon Kuffler beschrieben, der die Vorpotentiale dann beobachtete, wenn er auf die betreffende Ganglienzelle einen gewissen mechanischen Druck ausübte.

Abschließend sei auf die Ähnlichkeit der Zacken im Verlauf des Elektretinogramms mit der *a*-Welle aufmerksam gemacht. Es liegt nahe daran zu denken, daß auch bei der Entstehung der *a*-Welle postsynaptische Po-

tentiale wesentlich beteiligt sind. Wenn bei Belichtung großer Netzhautbezirke zahlreiche Ganglienzellen zu feuern beginnen, so müssen zuvor eine große Anzahl von postsynaptischen Potentialen entstehen, die sich im Sinne einer *a*-Welle äußern könnten. Wenn z. B. in Abbildung 1 eine deutliche *a*-Welle vorhanden ist, ohne daß unmittelbar darauffolgend „spikes“ registriert wurden, so könnte dieses mehrere Ursachen haben. Einmal entstehen in dem relativ großen belichteten Netzhautbezirk (Durchmesser etwa  $\frac{1}{2}$  mm) viele „spikes“, die wegen der zu großen Entfernung von der Mikroelektrode nicht mitregistriert werden. Ferner können Praepotentiale gelegentlich auftreten, ohne daß eine „spike“-Entladung folgt.

In der vorliegenden Arbeit soll noch nicht diskutiert werden, inwieweit unsere Vermutung von dem Zusammenhang zwischen *a*-Welle und postsynaptischen Potentialen mit den bisherigen Vorstellungen und Ergebnissen vereinbar ist.

#### *Zusammenfassung*

Es wird ein vorläufiger Bericht über Versuche gegeben, in denen Elektretinogramm und „spikes“ mit derselben Elektrode bei Mikrobeleuchtung von der Netzhautoberfläche registriert werden. Es zeigt sich, daß das Elektretinogramm verschiedener Netzhautstellen unterschiedlich ist, wobei bisher kein Anhalt für die Ursache der Unterschiede vorhanden ist.

Das Elektretinogramm weist bei Ableitung von der Netzhautoberfläche häufig kleine negative Zacken auf, die oft von Gruppenimpulsen begleitet sind. Es wird vermutet, daß es sich bei den Zacken um Praepotentiale vor der „spike“-Entladung handelt. Es wird auf die Ähnlichkeit der negativen Zacken mit der *a*-Welle hingewiesen, die möglicherweise die Summe einer großen Anzahl von Praepotentiale darstellt.

#### *Summary*

A preliminary report is given from experiments, in which electroretinogram and spikes are recorded together from surface of cat's retina. A silver — silver chloride microelectrode was taken. The amplifier was of the direct-coupled type. Microillumination was used. The light spot was about 0,5 mm in diameter at the layer of sense-cells.

There is a variation in form and size of the electroretinogram at different places of retina surface. Cause of these variations is yet unknown.

Negative notches in electroretinogram are frequently seen, often accompanied from grouped impulses. Author thinks these notches are prepotentials before spike-discharges. The notches often are similar like *a*-wave. Perhaps *a*-wave may be the sum of prepotentials arising in a great number of ganglion cells in the retina, when illumination starts.

#### *Résumé*

On donne un rapport temporaire des expériences, dans les quelles l'électro-rétinogramme et les «spike-discharges» sont enregistrés avec la même électrode en micro-illumination de la surface de la rétine. Il est évident que l'électro-rétinogramme est variable pour les différentes régions de la rétine, mais on n'a pas une raison pour les différences.

L'électro-rétinogramme montre souvent des petites dents, qui sont accompagnés des impulsions en groupes. On pense, que les dents sont des praepotentiales avant le «spike-discharge». On montre à la similitude des dents négatifs avec l'onde *a*, qui est probablement la somme d'une grande nombre de praepotentiales.



## Schrifttum

- Brock, L. G., J. S. Coombs und J. C. Eccles, J. Physiol. **117** (1952): 431 —  
Fry, G. A. und S. H. Bartley, J. Cellul. Comp. Physiol. **5** (1934): 291 — Granit,  
R. und G. Svaetichin, Upsala läk. fören **65** (1939): 161 — Granit, R., „Sensory  
Mechanisms of the Retina“, Oxford, 1947 — ders., Erg. Physiol. **46** (1950): 31 —  
Hartline, H. K., Amer. J. Physiol. **121** (1938): 400 — Holmgren, F., Upsala läk.  
fören **1** (1865): 177 zit. n. Granit, R., „Sensory Mechanisms of the Retina“. —  
Kuffler, S. W., J. Neurophysiol. **16** (1953): 37 — Rushton, W. A. H., Nature **164**  
(1949): 743 — Therman, P. O., Acta Soc. sc. Fenn. N. S. B. II 1938, 1 zit. n.  
Granit, R., „Sensory Mechanisms of the Retina“.

*Aus dem Institut für Histologie und experimentelle Biologie der  
Universität München (Direktor: Prof. Dr. B. Romeis)*

## **Weitere Untersuchungen über die Wirkung von „Vitamin T“ im Kaulquappenversuch**

*Von Rudolf Wetzstein \**

Mit 3 Abbildungen

Eingegangen am 3. April 1953

In einer vorausgegangenen Arbeit habe ich in dieser Zeitschrift <sup>19</sup> Versuche mitgeteilt, in denen die Wirkung von sogenanntem „Vitamin T“ (Goetsch) auf das Wachstum, die Schwanzregeneration und den Metamorphoseablauf von *Xenopus laevis*-Larven untersucht worden war. Es hatte sich gezeigt, daß das (aus *Torula utilis* gewonnene) Extraktpräparat das Wachstum der Kaulquappen einwandfrei fördert, daß es jedoch auf die Regeneration und den Verlauf der auf natürliche Weise eingeleiteten Metamorphose keinen nennenswerten Einfluß ausübt. Damals waren zunächst die Konzentrationen der Wirksamkeit und der Verträglichkeit von „Vitamin T“ einzugrenzen und die Veränderungen, die es im Aquarienwasser verursacht, zu untersuchen; die Wirkung auf das Wachstum wurde aus der Länge der Kaulquappen nach Abschluß einer mehrwöchigen Behandlung festgestellt.

Nun war es wünschenswert, die Wirkung von „Vitamin T“ auf das Wachstum von Kaulquappen während der einzelnen Behandlungsphasen genauer zu erfassen, sie also — durch Wägen oder Messen — möglichst fortlaufend zu verfolgen und zugleich einen Einblick in die Wirkung des Extraktes auf die Entwicklung der Kaulquappen zu gewinnen. Nachdem es gelungen war (Koch, Offhaus, Schwarz und Bandier <sup>10</sup>, Offhaus <sup>13</sup>), bei der Larval-Entwicklung des Reismehlkäfers, *Tribolium confusum*, die Vitaminwirkung des Extraktes durch ein synthetisches Gemisch aus bekannten Vitaminen nahezu vollwertig zu ersetzen, war es von Interesse, ein solches Gemisch auch im Kaulquappenversuch vergleichsweise anzuwenden. Ferner sollte neben dem bisher benützten, industriell herge-

\* Meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Professor Dr. B. Romeis, zu seinem 65. Geburtstag in ergebener Dankbarkeit gewidmet.



stellten Präparat „T-Vitamin (Goetsch)“ ein von K. Offhaus unter etwas modifizierten Bedingungen (Hydrolyse mit anschließender Dialyse) zubereiteter Extrakt ( $B_x$ ) im Parallelversuch geprüft werden. Schließlich war zu untersuchen, ob die beobachtete Wachstumszunahme der Versuchstiere einer echten Zunahme an Trockensubstanz entspricht oder ob sie teilweise auf einer vermehrten Einlagerung von Wasser im Gewebe beruht.

Von diesen Gesichtspunkten ausgehend, wurden mit veränderter und erweiterter Methodik in den Jahren 1951/52 weitere Versuche an Kaulquappen (*Rana temporaria* und *Xenopus laevis*) ausgeführt, über die in der vorliegenden Arbeit berichtet werden soll.

#### Material und Methode

Die Versuche 1 und 2 wurden an Larven von *Rana temporaria* (= *Rana fusca* Roesel; R. L.) ausgeführt, die sich aus ein und demselben Laichballen entwickelt haben. Ein großes, frisch gelaichtes Gelege wurde am 24. 4. 51 aus einem Weiher nördlich von Dachau geholt und auf zwei Aquarien ohne Bodenbelag von den Ausmaßen  $58 \times 43 \times 40$  cm mit einer Wassermenge von je ca. 75 l verteilt. Die Eier hatten beim Einbringen das frühe Blastulastadium erreicht. In den Aquarien wurden die Laichballen in kleinere Teile zerschnitten; es wurde, wegen der derzeitigen Chlorierung des Münchener Leitungswassers, abgestandenes Wasser von etwa  $12^\circ\text{C}$  verwendet und erst nach dem Ausschlüpfen ein Zufluß aus der Leitung in ganz dünnem Strahl zeitweise geöffnet. (Im Folgenden ist unter „Wasser“ immer abgestandenes Leitungswasser zu verstehen.) Die Keime entwickelten sich gleichmäßig weiter. Am 1. 5. war die Mehrzahl der Embryonen ausgeschlüpft; es wurden nun Wasserpflanzen (*Elodea* und Hornkraut) in die Aquarien gelegt und vom 4. 5. an wurden die jungen Kaulquappen regelmäßig mit Brennesselpulver (s. u.) gefüttert.

Der Versuch 3 wurde an Larven von *Xenopus laevis* Daudin (X.L.) ausgeführt. Der Laich, aus dem sich diese entwickelten, war durch Vorbehandlung der Elterntiere mit gonadotropem Chorionhormon im Laboratorium gewonnen worden (Präparat 5390 der Ciba A.G., 3 Injektionen am 17. 9., 21. 9. und 23. 9. 51; Wassertemperatur  $22^\circ\text{C}$ ). Es wurden 800 bis 1000 Eier abgelegt, die zum ganz überwiegenden Teil befruchtet waren und sich im geheizten Aquarium gut entwickelten. Nach dem Ausschlüpfen der Embryonen wurde noch ihre Umwandlung in die endgültige Larvenform abgewartet, dann wurden sämtliche Tiere in ein gleichfalls geheiztes Aquarium von  $120 \times 50 \times 40$  cm mit einer Wassermenge von ca. 130 l übertragen und erstmals mit Brennesselpulver (s. u.) gefüttert. Bekanntlich brauchen die sehr zarten X.L. bei der Aufzucht eine weit subtilere Pflege als die einheimischen Kaulquappen (*Gasche*<sup>5</sup>, *Ochsé*<sup>12</sup>). Der Bodenbelag (von Futterresten und Exkrementen) wurde täglich abgesaugt; alle 8–10 Tage wurden die Tiere mit einem Sieb herausgefischt und in ein gleich großes Aquarium mit abgestandenem Wasser der gleichen Temperatur ( $21$ – $22^\circ\text{C}$ ) umgesetzt.

Beide Kaulquappenarten wurden, sowohl in den Aufzuchtgefäßen wie auch dann in den Versuchen, mit Brennesselpulver gefüttert. Wie ich in der ersten Veröffentlichung schon bemerkt habe, bin ich von der damals geübten Zubereitung des Futters inzwischen abgekommen und zu der Methode von Andres, Bretscher, Lehmann u. Roth<sup>1</sup> übergegangen. Früher wurde das Pulver mit heißem Wasser angerührt, durch ein Leinentuch abgeseiht und ausgedrückt — es gelangten also die löslichen und nur die kleinsten festen Bestandteile in die Futterlösung. Jetzt wird das Pulver noch mit Hilfe eines Mehlsiebs von größeren Partikeln befreit, dann mit heißem Wasser angerührt und filtriert; nur der Filtrerrückstand wird, nach Aufschwimmen in warmem Wasser, verfüttert. Das

Weglassen der leicht löslichen Bestandteile bedeutet offenbar keinen Verlust an wichtigen Nähr- und Wirkstoffen; vielmehr wird das Auftreten von Fäulnis und die Bildung einer Kahlhaut hintangehalten, so daß das Wasser nicht so oft wie früher gewechselt zu werden braucht. In den Versuchen wurde, um eine gleichmäßige Verteilung des Futters zu erreichen, die stärker verdünnte Aufschwemmung unter Umrühren mit einem flachen Schälchen entnommen und in wechselnder Reihenfolge mehrere solcher Portionen zu den einzelnen Gruppen gegeben. Auch beim Wasserwechsel (vorsichtiges Umgießen der Tiere in ein feinmaschiges, verzinnertes Sieb, das in Wasser der gleichen Temperatur eintaucht) und beim Wägen der Gruppen (s. u.) wurde die Reihenfolge ständig gewechselt.

In Versuch 1 und 3 wurden die Tiere in zylindrischen Glasschalen von 18 cm Durchmesser und 9,5 cm Höhe in einer Wassermenge von 1500 cm<sup>3</sup> gehalten. Für Versuch 2 wurden schrägwandige Glasschalen (sog. Milchsatten; Bodendurchmesser 10 cm, Randdurchmesser 15 cm, Höhe 5,5 cm) mit einer Wassermenge von 400 cm<sup>3</sup> benützt. Für gleichmäßige Belichtung wurde gesorgt, die Übereinstimmung der Wassertemperatur regelmäßig geprüft. Die Versuche 1 und 2 wurden im Spätfrühjahr und Sommer bei Zimmertemperatur ausgeführt, die Tiere waren mithin den beträchtlichen Temperaturschwankungen der Tageszeit und der Witterung — jedoch in allen Gruppen gleichmäßig — ausgesetzt. Für den im Winter angestellten Versuch 3 standen die Schalen auf einem Metallrost in einer 77 × 65 cm messenden, mit ca. 35 l Wasser gefüllten Wanne entlang deren Wänden; in der Mitte der Wanne befand sich ein elektrischer Aquarienheizer sowie die Öffnung einer Durchlüftungsvorrichtung, womit eine gleichmäßige Warmhaltung der einzelnen Schalen (20° C) im Wasserbad erreicht wurde. Zur Sicherheit wurde noch der Standort der einzelnen Schalen täglich gewechselt.

Zum Messen wurden die Kaulquappen in einer Lösung von 1:7000 bis 1:10 000 des Präparates MS 222 „Sandoz“ narkotisiert; die Messung der Gesamtlänge (in ganzen Millimetern) wurde auf Millimeterpapier vorgenommen, das unter einer Glimmerfolie auf einer Kachel aufgeklebt war; für die Messung der feineren Maße diente der Meßzirkel von Saller<sup>18</sup>.

Die Wägung der Tiere erfolgte nach der von Romeis<sup>16, 17</sup> angegebenen Methode („Kaulquappenwägeversuch“) gruppenweise. Für X.L. lagen noch keine Erfahrungen mit dieser Methode vor; (Deansley und Parkes<sup>2</sup> bedauern, daß das Wachstum bei diesen Tieren nur durch Messen kontrolliert werden könne). Während die kugelig geformten R.L. jeden Alters für den Wägeversuch geeignet sind, können X.L. nicht dafür verwendet werden, solange sie nicht eine Gesamtlänge von etwa 18—20 mm erreicht haben. Jüngere Tiere haften, wohl zufolge ihrer im Vergleich zu R.L. größeren Oberfläche und weniger kompakten Konsistenz, so fest an dem feinen Wägesieb, daß sie allein durch Aufklopfen desselben nicht davon entfernt werden können. Dagegen sind X.L., sobald sie die genannte Größe erlangt haben, ebenso gut wie R.L. und ohne einen Schaden zu erleiden im Wägeversuch verwendbar. Zur Wägung wurde (Romeis<sup>17</sup>) die Präzisions-Schnellwaage Nr. 86 nach Dr. Mach mit Luftdämpfung verwendet (Spoerhase in Gießen); sie gestattet ein schnelles Arbeiten bei ausreichender Genauigkeit. Die Gewichtsangaben bezeichnen immer das mittlere Gewicht eines Tieres, das aus dem Gewicht der gewogenen Gruppe und der Zahl der Tiere errechnet ist. Da bei diesem Verfahren die Streuung der Einzelgewichte rechnerisch unberücksichtigt bleibt und bei der vorliegenden Absicht zum Teil nur mäßige Gewichts differenzen zwischen unterschiedlich behandelten Gruppen zu erwarten waren, wurden stets mehrere (meist 3) Gruppen gleich behandelter Tiere zu einer Serie zusammengefaßt und aus der Summe der Gruppengewichte und der Gesamtzahl der Tiere das Mittel errechnet. Durch die größere Zahl wurde so die Wahrscheinlichkeit für die Signifikanz der Ergebnisse erhöht. — Zur Bestimmung des Trockengewichts wurden



die narkotisierten Tiere auf vorgewogenen Filtrierpapierstreifen im Exsikkator über konz. Schwefelsäure (bei Anwesenheit von Kaliumhydroxyd) bis zur Gewichtskonstanz getrocknet und auf einer Torsionswaage gewogen.

Als Beginn der Metamorphose wurde, wie üblich, wieder das Durchbrechen der beiden vorderen Extremitäten, als Abschluß der Metamorphose die Verkürzung des Schwanzstummels auf eine Länge von weniger als 2 mm gewertet.

Als „T-Vitamin“ wurde der Reinextrakt (Dichte 1,2) der Fa. Pharmazell benutzt. Der in Versuch 1 und 2 verwendete Extrakt „B<sub>x</sub>“ von Offhaus wurde auf dieselbe Dichte eingestellt. Das synthetische Vitamingemisch kam in der Zusammensetzung und Konzentration zur Anwendung, die sich für Koch und Mitarbeiter<sup>10</sup> an Tribolium als nahezu gleichwertig erwiesen hat mit der Vitaminwirkung der löslichen Phase des Hefeextraktes (also „T-Vitamin“ bzw. „B<sub>x</sub>“). Das dort noch zugesetzte Cholesterin wurde weggelassen, da es bei Wirbeltieren, im Gegensatz zu Insekten, im Organismus gebildet werden kann. Aus späteren Untersuchungen ließ sich schließen, daß einige Wirkstoffe, wie Thiamin und Riboflavin wohl mehr als ausreichend dosiert waren; Paraaminobenzoessäure und Meso-Inosit erwiesen sich bei Tribolium als ganz entbehrlich (Fröbrich u. Offhaus<sup>4</sup>, Fröbrich<sup>3</sup>). 10 cm<sup>3</sup> des Vitamingemisches (entsprechend 10 cm<sup>3</sup> der Extrakte) enthielten:

8,8 mg	Thiamin	44,0 mg	Pyridoxin
8,8 mg	Riboflavin	0,25 mg	Folsäure
44,0 mg	Nikotinsäureamid	88,0 mg	Cholinchlorid
0,25 mg	d-Biotin	240,0 mg	m-Inosit
88,0 mg	Pantothensaures Ca	0,88 mg	Paraaminobenzoessäure

Herrn Professor Dr. B. Romeis schulde ich Dank für viele Ratschläge, die er mir aus seiner reichen Erfahrung mit dem Kaulquappenversuch zuteil werden ließ.

Herrn Professor Dr. A. Koch (Zoologisches Institut München, Abt. Paul Buchner-Institut für experimentelle Symbioseforschung) danke ich für die Überlassung seines synthetischen Vitamingemisches, der Fa. Pharmazell (Aschaffener Zellstoffwerke A.G.), Raubling, Obb., und Herrn Dr. K. Offhaus, München, für den zur Verfügung gestellten Extrakt.

### Beschreibung der Versuche

In Vorversuchen hat sich eine früher<sup>19</sup> für X. L. als verträglich und wirksam gefundene Extraktkonzentration (1 : 5000) auch für R. L. bewährt; bei dieser Konzentration sind die damals beschriebenen Veränderungen, die das „T-Vitamin“ im Wasser verursacht, in den ersten 36 bis 48 Stunden im allgemeinen noch ohne Gefahr für die Tiere; dann muß aber das Wasser unbedingt erneuert werden. Diesem Umstand mußte in der Anordnung des Versuches 1 Rechnung getragen werden; um ein allzu häufiges Wechseln des Wassers und die damit verbundene Störung der Tiere zu vermeiden, wurde eine zeitlich unterbrochene Behandlung der Tiere gewählt.

### Versuch 1

Beginn des Versuches: 12. 5. 51. *Rana temporaria*-Larven aus Laich v. 24. 4. 51; die Tiere sind 18 Tage alt.

Anzahl der Tiere: 12 Gruppen mit je 30 gut ausgebildeten Kaulquappen in Schalen zu je 1500 cm<sup>3</sup> Wasser.

Versuchsanordnung: Es werden je 3 Gruppen zu einer Serie zusammengefaßt und gleichartig behandelt:

- Serie A Gruppe 1—3: unbehandelte Kontrollen (Ko.),  
 „ B „ 4—6: „T-Vitamin“ 1:5000 (T),  
 „ C „ 7—9: Extrakt *Offhaus* 1:5000 (B<sub>x</sub>),  
 „ D „ 10—12: synthet. Vitamingemisch 1:5000 (syn.).

Täglich Fütterung, pro Tier ca. 10 mg Brennesselpulver. Wasserwechsel alle 2½ Tage. Die Zusätze werden immer erst 24 Stunden nach dem Wasserwechsel zugegeben, ihre Einwirkungszeit beträgt also jedesmal etwa 36 Stunden.

12. 5. 1. Wägung. Von 20 Gruppen zu je 30 Tieren, die am 9. 5. nach der Vorschrift von *Romeis*<sup>15</sup> dem 1. Zuchtgefäß entnommen und vorgewogen wurden, werden nach der heutigen Wägung 12 Gruppen mit einem mittleren Gewicht (pro Tier) zwischen 46,7 mg und 53,2 mg ausgewählt und so verteilt, daß sich für die einzelnen Serien ein annähernd übereinstimmendes mittleres Gewicht ergibt: Serie A 49,6 mg, B 49,7 mg, C 49,7 mg, D 49,4 mg.\*

Es werden von jeder Gruppe die 3 größten und die 3 kleinsten Tiere gemessen (*Romeis*<sup>15</sup>). Gute Übereinstimmung der daraus errechneten angenäherten Mittelwerte; die Schwankungsbreite der Maße entspricht der der Gewichte. Mittl. Gesamtlänge 18,7 mm (16,8 mm bis 22,2 mm), mittl. Rumpflänge 7,0 mm (6,2 mm bis 8,1 mm), mittl. Rumpfbreite 4,3 mm (3,8 mm bis 5,1 mm). — Die Kaulquappen entsprechen der Stufe 19 bis 20 nach *Kopsch*<sup>11</sup>; sie besitzen bereits kleine Knospen der hinteren Extremitäten. Wassertemp. 15° C.

13. 5. Es werden zum ersten Male die Zusätze gegeben.

14. 5. Das Wasser in den Schalen der Serien A und D ist klar geblieben. In den Schalen der Serien B und C ist es deutlich getrübt, hier hat sich an der Oberfläche etwas Schaum gebildet. Man kann beobachten, wie bei den Tieren dieser beiden Serien (Extrakttiere) die Expirationsluft oft nicht ganz aus dem Wasser entweicht, sondern ein (an sich nicht wahrnehmbares) Oberflächenhäutchen am Wasserspiegel zu winzigen Luftblasen abhebt; die Gesamtheit solcher, häufig konfluierender Luftblasen ergibt das Bild der schaumigen Oberfläche. Die Kaulquappen der Serien B und C steigen am häufigsten zur Wasseroberfläche auf, weniger oft die der Serie D, am seltensten die Kontrollen (Serie A).

Vor dem Wechseln des Wassers wird in den Schalen 1, 4, 7 und 10 der Gehalt an gelöstem Sauerstoff in früher beschriebener Weise<sup>19</sup> ermittelt. Bei einer Wassertemperatur von 14,5° C enthält das Wasser in Schale 1 (Ko.) 4,2 mg O<sub>2</sub> pro Liter, in Schale 4 (T) nur 1,9 mg, in Schale 7 (B<sub>x</sub>) sogar nur 1,2 mg. Der Wert für Schale 10 (syn.) beträgt 3,8 mg. Es ist also eine einwandfreie Beziehung zwischen der Häufigkeit des Aufsteigens, dem Trübungsgrad des Wassers und der Verarmung desselben an gelöstem Sauerstoff zu erkennen.

Unmittelbar nach dem Wasserwechsel entleeren die Tiere der Serien A und D viel Darminhalt, die Extrakttiere der Serien B und C dagegen auffallend wenig.

15. 5. In den ersten Stunden nach Zugabe der Zusätze keine Änderung im Verhalten der Tiere.

\* Sämtliche Tabellen stehen auf Wunsch zur Verfügung.



17. 5. Trübung des Wassers der Serien B und C und vermehrtes Aufsteigen der Extrakttiere; diese (regelmäßigen) Beobachtungen werden künftig nicht mehr eigens vermerkt. In Serie B und C je 2 Tiere tot, 2 weitere Tiere der Serie C wurden beim Herausnehmen verletzt und ausgeschieden.

2. Wägung. Das mittlere Gewicht der Kontrollen und der Gewichtsunterschied der Versuchstiere gegenüber diesen ist für sämtliche Wägungen in Tab. 1 zusammengestellt. — Die beiden Extrakte haben zunächst eine, wenn auch geringe, relativ depressive Wirkung auf die Gewichtszunahme der Kaulquappen ausgeübt; dagegen ist eine gewichtsteigernde Wirkung des synthetischen Vitamingemisches schon jetzt deutlich. (Der Minimumwert aus den 3 Gruppen von Serie D ist noch um 2,5 mg größer als der Maximumwert von Serie A!)

19. 5. In Serie B 1 Tier tot. Wasserwechsel.

22. 5. In Serie B und D je 1 Tier tot. 3. Wägung. Die Extrakttiere haben die Gewichts-differenz gegenüber den Kontrollen seit dem 17. 5. verringert, also in der Zwischenzeit um 1,7 mg (Serie B) bzw. 2,2 mg (Serie C) mehr zugenommen als jene. Die Tiere der Serie D (syn.) haben ihren Gewichtsvorsprung gegenüber den Kontrollen erhöht.

Einsetzen warmer Witterung. Bisher Wassertemperatur zwischen 13° und 15°, heute 17,5° C.

24. 5. In Serie B 1 Tier tot. Wasserwechsel.

27. 5. Bei dem weiteren Anstieg der Wassertemperatur (bis 22,5° C) wird die Trübung in den Schalen der Serien B und C noch stärker. Gute Entwicklung sämtlicher Tiere; die hinteren Extremitäten sind bei den größten schon 3—4 mm lang. In Serie A 1 Tier, in Serie B 2 Tiere tot.

4. Wägung. Die Kaulquappen, die die Extrakte erhalten, haben nun nicht nur die anfängliche Beeinträchtigung in der Gewichtszunahme ausgeglichen, sondern in ihrem Gewicht die Kontrollen deutlich überflügelt, die mit „T“ behandelten stärker als die mit „B<sub>x</sub>“ behandelten; vielleicht wirkt bei den letztgenannten der depressive Einfluß vom Anfang des Versuches länger nach. Die Tiere, die das synthetische Gemisch erhalten, haben zwar ihren Gewichtsvorsprung vor den Kontrollen noch vergrößert, sie wurden aber von den Tieren der Serie B (T) bereits eingeholt.

Tabelle 1

		Serie A Ko.	Serie B T 1 : 5000	Serie C B <sub>x</sub> 1 : 5000	Serie D syn. 1 : 5000
Wägung	am				
(2.)	17. 5.	98,4	— 2,1	— 3,2	+ 5,9
(3.)	22. 5.	139,6	— 0,4	— 1,0	+ 7,1
(4.)	27. 5.	188,9	+ 11,9	+ 5,6	+ 11,8
(5.)	1. 6.	246,5	+ 15,0	+ 11,6	+ 6,6
(6.)	6. 6.	275,6	+ 19,0	+ 19,4	+ 5,2
(7.)	11. 6.	297,5	+ 27,1	+ 20,4	+ 2,8
Einsetzen der Metamorphose!					
(8.)	14. 6.	285,8	+ 3,6	+ 4,1	— 9,2

Versuch 1. Mittl. Gewicht der Kontrollen und Unterschied des mittl. Gewichts der Versuchstiere gegenüber diesen in Milligramm.

30. 5. Wieder kühlere Witterung. Wassertemp. 19° C. Wasserwechsel.

1. 6. In Serie A und B je 1 Tier tot. 5. Wägung. Die am 27. 5. beobachtete Tendenz (Gewichtsvorsprung der Serien B, C und D gegenüber A) hält an.

6. 6. Weiter kühlere Witterung. Wassertemp.  $17,5^{\circ}\text{C}$ . Die hinteren Extremitäten der größten Tiere (besonders in Serie B und C) sind 7—8 mm lang; sie stehen bereits in Sprungstellung.

6. Wägung. Die Extrakttiere haben ihren Gewichtsvorsprung gegenüber den Kontrollen noch vergrößert; die fördernde Wirkung des synthetischen Gemisches läßt schon seit der letzten Wägung nach. Die Tiere sämtlicher Gruppen nähern sich dem Gipfelpunkt ihrer Gewichtskurve.

11. 6. Wassertemp.  $17,5^{\circ}\text{C}$ . 7. Wägung. Während die günstige Wachstumswirkung der Extrakte anhält, fällt die des synthetischen Gemisches weiter ab. — In Serie D wurden 3 Tiere versehentlich verletzt; sie wurden aus dem Versuch entfernt.

12. 6. Bei Tieren aller Gruppen, aber besonders gehäuft bei solchen der Serien B und C, sind Zeichen der Vorbereitung der Metamorphose zu erkennen: Schwimmbewegungen der voll ausgebildeten hinteren Extremitäten, Vorkülbung der Haut über den vorgebildeten Vorderbeinen, die vor dem Durchbruch stehen.

13. 6. Wassertemp.  $19,5^{\circ}\text{C}$ . In Serie B und D bei je einem Tier Durchbruch beider vorderen Extremitäten.

14. 6. Warmes Wetter: Wassertemp.  $21^{\circ}\text{C}$ . Durchbruch der Vorderbeine bei weiteren Tieren: Serie B 3 Tiere, Serie C 2 Tiere, Serie D 1 Tier. In Serie B und C je eines dieser genannten Tiere tot. Um die nun rasch ablaufenden Vorgänge auch in der Gewichtskurve zu erfassen, werden die Gruppen schon nach 3 Tagen wieder gewogen.

8. Wägung. Bei sämtlichen Gruppen liegt der Gipfel der Gewichtskurve innerhalb der 8 Tage zwischen der 6. und 8. Wägung. Die resorptiven Vorgänge bei den weiter entwickelten Tieren, die der Metamorphose zustreben, überwiegen in allen Gruppen die Gewichtszunahme solcher Kaulquappen, die noch in der Wachstumsphase stehen — am stärksten bei den Extrakttieren, weniger stark bei den mit synthetischem Vitamingemisch behandelten, noch weniger bei den Kontrollen. Der Gewichtsverlust seit dem 11. 6. beträgt für Serie A 11,7 mg, Serie B 35,2 mg, Serie C 28,0 mg, Serie D 23,7 mg.

Durch die Überschneidung entgegengesetzt gerichteter Gewichtstendenzen innerhalb der Gruppen, sowie durch den Wegfall solcher Tiere, die beim Eintreten in die Metamorphose sterben, ist die Wägemethode für die weitere Verfolgung des Versuches nicht mehr zweckmäßig.

15. 6. Wassertemp.  $22^{\circ}\text{C}$ . Durchbruch der Vorderbeine bei 2 Tieren der Serie C.

16. 6. Wassertemp.  $22^{\circ}\text{C}$ . Durchbruch der Vorderbeine beim ersten Tier der Serie A, bei je 7 weiteren Tieren der Serien B, C und D!

Es werden nun weiterhin täglich die Tiere, deren beide vordere Extremitäten eben durchgebrochen sind, vermerkt; bei einem Teil derselben wird das Gewicht zu diesem Zeitpunkt bestimmt, einzelne werden für spätere histologische Untersuchung nach *Bouin* fixiert.

19. 6. Wassertemp.  $20^{\circ}\text{C}$ . Der Durchbruch der Vorderbeine erfolgte bis jetzt in Serie A (Ko.) bei 20 Tieren, in Serie B (T) bei 54, in Serie C ( $B_2$ ) bei 55, in Serie D (syn.) bei 36 Tieren. Es haben also von den Kontrollen noch nicht ein Viertel, von den Extrakttieren aber bereits zwei Drittel der noch im Versuch stehenden Tiere dieses Stadium erreicht; bei den mit synthetischem Gemisch behandelten Tieren sind es etwas weniger als die Hälfte. —

10. 7. Der Durchbruch der Vorderbeine steht noch aus bei je 2 Tieren der Serie A und B und bei je einem Tier der Serie C und D. Es handelt sich um Tiere, deren Zurückbleiben in der Entwicklung schon seit längerem zu beobachten war.



22. 7. Der Durchbruch der Vorderbeine bei den letzten Tieren fand statt: in Serie A am 21. und 22. 7., in Serie B am 17. und 18. 7., in Serie C am 22. 7., in Serie D am 12. 7. Da sich diese Tiere einigermaßen gleichmäßig auf die verschiedenen Serien verteilen, werden sie bei der Berechnung des mittleren Zeitpunktes des Metamorphosebeginns einbezogen. —

Vor dem Eintritt in die Metamorphose starben noch einige Tiere; zur abschließenden Auswertung stehen zur Verfügung: in Serie A 86 Tiere, in Serie B 80 Tiere, in Serie C 78 Tiere, in Serie D 82 Tiere. Abb. 1 zeigt den täglichen Zuwachs an metamorphosierenden Tieren, ausgedrückt in Prozenten dieser Zahlen. Der frühere Metamorphosebeginn, also der zeitliche Entwicklungsvorsprung, der Extrakttiere kommt darin deutlich zum Ausdruck. Die Kurven der Serien B und C zeigen, namentlich im Anfang, eine so weitgehende Übereinstimmung, daß nur die Kurve der Serie B (T) ausgezogen und von der Serie C ( $B_x$ ) nur einzelne, etwas abweichende Kurvenpunkte gekennzeichnet wurden. Serie D (syn.) steht mit der Metamorphosekurve zwischen Extrakttieren und Kontrollen.

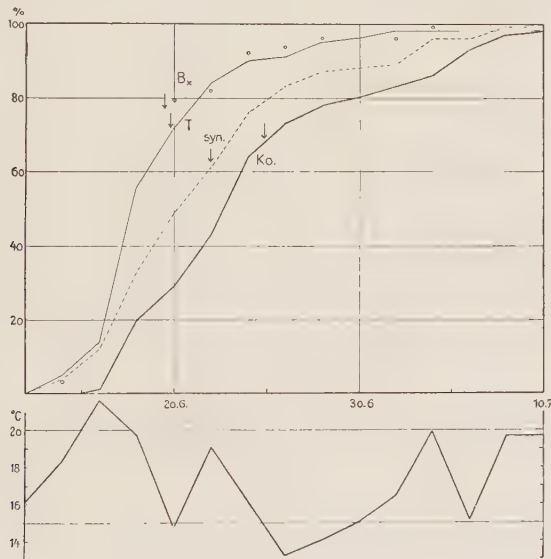


Abb. 1. Vers. 1. *Rana temporaria*. Oben: Eintritt der Kaulquappen in die Metamorphose. Ko = Kontrollen, T = „T-Vitamin“ 1 : 5000,  $B_x$  = Extrakt Offhaus 1 : 5000 (nur von der T-Kurve abweichende Kurvenpunkte durch o markiert), syn. = synthet. Vitamingemisch 1 : 5000. ↓ = mittlerer Zeitpunkt des Metamorphosebeginns. Darunter: mittlere Tagestemperatur. (Je 2 Tage zusammengefaßt.)

Bei der Beurteilung der Kurven muß allerdings noch eine Überlegung hinsichtlich des Einflusses der Temperatur eingeschaltet werden. Von den früher umwandlungsbereiten Kaulquappen der Serien B, C und (mit gewisser Einschränkung auch) D haben die meisten das Stadium des Vorderbeindurchbruchs während oder unmittelbar nach einer Warmwetterperiode zwischen dem 13. 6. und dem 23. 6. erreicht, die nur von zwei kühleren Tagen (19. und 20. 6.) unterbrochen war. Die noch nicht so weit entwickelten Tiere (vorwiegend der Serie A) wurden in einer anschließenden kühleren Periode größtenteils zurückgehalten, um erst nach neuem Temperaturanstieg in den ersten Julitagen in die Meta-

morphose einzutreten. In Abb. 1 wurden noch die von der Wetterwarte München für die fragliche Zeit errechneten mittleren Tagestemperaturen aufgetragen (je 2 Tage zusammengefaßt); im Gegensatz zu den eigenen Messungen der Wassertemperatur sind in den verwendeten Zahlen auch die nächtlichen Schwankungen der Außentemperatur enthalten. — Ein derartiger Einfluß der Witterung auf den Versuch mußte von vorn herein in Kauf genommen werden; dessen Ergebnis erfährt dadurch aber keine grundsätzliche, sondern höchstens eine quantitative Beeinträchtigung.

Mittlerer Zeitpunkt für den Metamorphosebeginn:

Serie A (Ko.,	86 Tiere)	$43,9 \pm 0,77$	Tage nach Versuchsbeginn		
„ B (T,	80 „ )	$38,8 \pm 0,63$	„	„	„
„ C (B <sub>x</sub> ,	78 „ )	$38,5 \pm 0,68$	„	„	„
„ D (syn.,	82 „ )	$41,0 \pm 0,64$	„	„	„

Das Gewicht beim Durchbruch der Vorderbeine wurde nur von einer beschränkten Zahl wahllos herausgegriffener Stichproben ermittelt, die Extraktiere (Serie B und C) wurden dabei zusammengefaßt.

Mittleres Gewicht bei Beginn der Metamorphose:

Serie A	(Ko.,	25 T. gewogen)	169 mg
„ B + C	(T und B <sub>x</sub> ,	22 „ „ )	226 mg
„ D	(syn.,	19 „ „ )	205 mg

Anhand dieser Aufstellung wird deutlich, daß die Gruppenwägung bei R. L. umso mehr an Wert verliert, je weiter man in die Umwandlungsphase der Kaulquappen gelangt. Lag bei der letzten (8.) Wägung (am 14. 6.) das Gruppengewicht der Serie D schon unter dem der Kontrollen, da jene Serie rascher zur Metamorphose drängte als diese, so sehen wir hier, daß die einzelnen Tiere der Serie D (und entsprechend noch mehr der Serien B und C) am gleichen Entwicklungspunkt, nämlich beim Durchbrechen der Vorderbeine, doch ein erhebliches Mehrgewicht im Vergleich zu den Kontrollen besitzen.

Ergebnis: „T-Vitamin“ und „B<sub>x</sub>“ in der Konzentration 1 : 5000 üben im Kaulquappenwägeversuch an R. L. (Haltung in großen Schalen, Zimmertemperatur) bei unterbrochener Einwirkung anfangs eine leicht depressive Wirkung auf die Gewichtskurve der Tiere aus; erst nach dem 10. Behandlungstag entfalten die Extrakte eine deutlich fördernde Wirkung (bis zu ca. + 8 % des Gewichts der Kontrollen nach 30 Tagen). Dagegen wirkt das synthetische Vitamingemisch sofort gewichtssteigernd (Maximum ca. + 6 % des Gewichts der Kontrollen nach 15 Tagen), jedoch läßt dessen Wirkung späterhin nach. Deutlicher kommen die Gewichtsunterschiede der Tiere bei Einzelwägung am Tag des Vorderbeindurchbruchs zum Ausdruck; aus einer beschränkten Zahl von Wägungen ergibt sich für Extraktiere ein Mehrgewicht von + 34 %, für Tiere mit dem Vitamingemisch von + 21 % gegenüber den Kontrollen. Außer dieser Wirkung auf das Wachstum ist auch eine fördernde Wirkung auf die Entwicklung der Kaulquappen festzustellen: der Eintritt in die Metamorphose (Durchbruch der Vorderbeine) erfolgt bei den Versuchstieren im Durchschnitt um 5,1 (T), 5,4 (B<sub>x</sub>) bzw. 2,9 (synth. Gemisch) Tage früher als bei den Kontrollen. —

Der mit R. L. des gleichen Laiches 9 Tage später begonnene Versuch 2 wurde in wesentlich kleineren Gefäßen durchgeführt. Die gute Verträglichkeit der Konzentration 1 : 10 000 erlaubte eine u n t e r b r o c h e n e Behandlung der Tiere mit den Zusätzen (T, B<sub>x</sub>, syn.) in den Serien B, C und D. Für die Serien E und F wurde ein anderer Weg beschritten. In früheren Beobachtungen<sup>19</sup> war festgestellt worden, daß durch „T-Vitamin“ die Vermehrung der im Wasser vorhandenen Mikroorganismen (Bakterien, Infusorien) sehr begünstigt wird. Da diese nachweislich eine Nahrungsquelle für die Kaulquappen bilden, mußte die wachstumsfördernde Wirkung des Extraktes im Kaulquappenversuch zum Teil als eine i n d i r e k t e Wirkung (durch verbesserte Ernährung der Tiere) aufgefaßt werden. Um nun diese Wirkungsweise des Extraktes nach Möglichkeit auszuschalten, wurde für Serie E und F eine regelmäßig wiederholte K u r z b e h a n d l u n g versucht: die Tiere wurden nach jedem Wasserwechsel (d. i. alle 60 Stunden) eine Stunde lang in der starken Konzentration 1 : 1000 (T bzw. syn.) gehalten, die übrige Zeit befanden sie sich in Wasser ohne Zusatz.

## Versuch 2

Beginn des Versuches: 21. 5. 51. *Rana temporaria*-Larven aus Laich v. 24. 4. 51; die Tiere sind 27 Tage alt.

Anzahl der Tiere: 18 Gruppen mit je 20 gut ausgebildeten Kaulquappen in Schalen zu je 400 cm<sup>3</sup> Wasser.

Versuchsanordnung: Je 3 Gruppen gleichartig behandelter Tiere bilden eine Serie:

Serie A	Gruppe 1— 3:	unbehandelte Kontrollen (Ko.),
„ B	„ 4— 6:	„T-Vitamin“ 1 : 10 000 (T),
„ C	„ 7— 9:	Extrakt <i>Offhaus</i> 1 : 10 000 (B <sub>x</sub> ),
„ D	„ 10—12:	synthet. Vitamingemisch 1 : 10 000 (syn.),
„ E	„ 13—15:	Kurzbehandlung „T-Vitamin“ 1 : 1000 (T kurz),
„ F	„ 16—18:	Kurzbehandlung synthetisches Vitamingemisch 1 : 1000 (syn. kurz).

Täglich Fütterung, ca. 10 mg Brennesselpulver pro Tier. Wasserwechsel jeweils nach 2<sup>1/2</sup> Tagen. Die Zusätze in Serie B, C und D werden sofort nach dem Wasserwechsel zugegeben; die Tiere dieser Serien stehen also unter ständiger Einwirkung der Zusätze. Die zehnfach stärker konzentrierten Zusätze in Serie E und F können nach dem Wasserwechsel nur eine Stunde lang auf die Tiere einwirken; dann werden diese wieder in frisches Wasser verbracht, in dem sie auch ihr Futter erhalten.

21. 5. 1. Wägung. Aus 30 Gruppen zu je 20 Kaulquappen, die am 18. 5. dem 2. Zuchtgefäß entnommen und vorgewogen wurden, werden nach der heutigen Wägung 18 Gruppen mit einem mittleren Gewicht (pro Tier) zwischen 75,2 und 79,6 mg ausgewählt. Die Gruppen werden so kombiniert, daß für jede Serie das mittlere Gewicht 77,4 mg beträgt. Die Kaulquappen entsprechen ungefähr dem Stadium 21 nach *Kopsch*<sup>11</sup>. Wassertemp. 17° C.



22. 5. Beginn der Behandlung.

24. 5. Wassertemp. 19° C. Wie in Versuch 1 Trübung des Wassers in den Serien B und C (Extrakte). Wasserwechsel. Auch in diesem Versuch ist zu beobachten, daß nach dem Wasserwechsel die mit Extrakt behandelten Tiere (Serie B und C) weniger Darminhalt entleeren als die der Serie A und D.

26. 5. Wassertemp. 22,5° C. 2. Wägung. Tab. 2 enthält für sämtliche Wägungen das mittlere Gewicht der Kontrollen und den Unterschied des mittleren Gewichts der Versuchstiere gegenüber diesen.

31. 5. Wassertemp. 18,5° C. 3. Wägung. Eine depressive Anfangswirkung der Extrakte, wie sie in Versuch 1 bei der Konzentration 1 : 5000 beobachtet wurde, ist bei 1 : 10 000 nicht festzustellen, es fällt jedoch auf, daß die wachstumsfördernde Wirkung, die bei dem synthetischen Gemisch auch hier wieder sofort einsetzt, bei beiden Extrakten verzögert zur Geltung kommt.

5. 6. Wassertemp. 17° C. 4. Wägung. Die gewichtsteigernde Wirkung aller Zusätze ist auch in der Konzentration 1 : 10 000 ausgeprägt. Die mit „T kurz“ behandelten Tiere sinken nun (nach einem anfangs mäßigen Mehrgewicht) erheblich unter das Gewicht der Kontrollen, doch die mit „syn. kurz“ behandelten Tiere bleiben im Gewicht noch weiter zurück.

Tabelle 2

		Serie A Ko.	Serie B T 1 : 10 000	Serie C B <sub>x</sub> 1 : 10 000	Serie D syn. 1 : 10 000	Serie E T 1 : 1000 kurz	Serie F syn. 1 : 1000 kurz
Wägung am							
(2.)	26. 5.	95,5	+ 0,4	— 0,8	+ 2,3	+ 0,6	— 1,9
(3.)	31. 5.	131,9	+ 7,9	+ 6,0	+ 10,0	+ 2,3	— 0,3
(4.)	5. 6.	170,6	+ 8,2	+ 9,5	+ 15,7	— 6,0	— 9,0
(5.)	10. 6.	197,5	+ 13,4	+ 18,3	+ 16,2	— 4,3	— 8,1
(6.)	15. 6.	215,3	+ 11,9	+ 15,4	+ 17,3	— 1,4	— 6,5
(7.)	21. 6.	231,0	+ 17,7	+ 23,4	+ 9,9	— 1,4	— 9,7
(8.)	24. 6.	230,3(!)	+ 27,5	+ 28,4	+ 11,9	+ 3,1	— 7,4

Versuch 2. Mittl. Gewicht der Kontrollen und Unterschied des mittl. Gewichts der Versuchstiere gegenüber diesen in Milligramm.

10. 6. Wassertemp. 17,5° C. 5. Wägung. Der Gewichtsvorsprung der Extraktiere hat sich seit der letzten Wägung wesentlich vergrößert (insbesondere fällt der große Vorsprung der B<sub>x</sub>-Serie auf). Beide Serien der Kurzbehandlung haben gegenüber den Kontrollen Mindergewicht.

15. 6. Wassertemp. 21,5° C. 6. Wägung. Das Gewicht der mit synthetischem Gemisch behandelten Serie D ist nur vorübergehend (am 10. 6.) von dem der B<sub>x</sub>-Serie übertroffen worden.

In allen Gruppen finden sich Tiere in Vorbereitung zur Metamorphose.

17. 6. Wassertemp. 23° C. — In Serie F beim ersten Tier Durchbrechen der Vorderbeine. (Der Eintritt der weiteren Tiere in die Metamorphose wird weiter unten zusammenfassend mitgeteilt.)

21. 6. Wassertemp. 20° C. 7. Wägung. Erst jetzt wird ein Nachlassen der gewichtsteigernden Wirkung des synthetischen Gemisches (im Vergleich zu den Extrakten) wahrnehmbar. Bei der Kurzbehandlung ist zu erkennen, daß sich die Tiere „T kurz“ im Gewicht, wie schon am 15. 6., nicht mehr nennenswert von den Kontrollen unterscheiden, während die Tiere „syn. kurz“ noch immer hinter diesen zurückstehen.

24. 6. Wassertemp. 19,5° C. 8. Wägung. Das Gewicht der Kontrollen hat sich in den letzten 3 Tagen (im Gegensatz zu dem der Versuchstiere) nicht erhöht; Serie E (T kurz) hat das Gewicht der Kontrollen geringfügig überschritten.

Auf dieser Stufe des Versuches gelten wieder die beim Versuch 1 (am 14. 6.) gemachten Einschränkungen hinsichtlich der Anwendbarkeit der Wägemethode am Ende der Larvenperiode.

27. 6. Wassertemp. 18° C.

Das Gewicht der Kontrollen ist noch auf 250,5 mg angestiegen; bis jetzt ist — auch bei den übrigen Serien — kein Gipfel der Gewichtskurve (bei Gruppenwägung) festzustellen. Der Eintritt der Kaulquappen in die Metamorphose verteilt sich in diesem Versuch auf einen längeren Zeitraum als im Versuch 1, wie aus dem mittleren Fehler der unten aufgeführten Zahlen zu erkennen ist; wahrscheinlich ist diese vermehrte Streuung des Metamorphosebeginns auf die Haltung in den verhältnismäßig kleinen Gefäßen zurückzuführen.

Wie oben schon bemerkt, brachen am 17. 6. beim ersten Tier der Serie F die Vorderbeine durch; dies geschah in Serie A am 19. 6., in den Serien B, D und E am 20. 6. — dagegen in Serie C erst am 26. 6. In den beiden kurzbehandelten Serien war es am frühesten erreicht, daß alle Tiere in die Umwandlung eingetreten waren, das letzte Tier in Serie F am 24. 7., in Serie E am 25. 7. Zu diesem Zeitpunkt standen in Serie A noch 8 Tiere aus, in Serie B noch 5, in Serie C noch 12 und in Serie D noch 3 Tiere. Das letzte Tier in Serie D begann die Umwandlung am 5. 8., in Serie B am 6. 8., in Serie A am 7. 8. — in der Serie C erst am 13. 8.

Mittlerer Zeitpunkt für den Durchbruch der Vorderbeine:

Serie A (Ko.,	60 T.)	48,3 ± 1,5	Tage nach Versuchsbeginn		
„ B (T,	45 „ )	49,2 ± 1,7	„	„	„
„ C (B <sub>x</sub> ,	50 „ )	53,8 ± 1,8	„	„	„
„ D (syn.,	52 „ )	46,0 ± 1,3	„	„	„
„ E (T kurz,	51 „ )	48,3 ± 1,3	„	„	„
„ F (syn. kurz,	52 „ )	45,6 ± 1,1	„	„	„

Diese Zahlen besitzen wegen der erwähnten großen Streuung keine statistische Signifikanz. Es kann aber wohl gesagt werden, daß die Extrakte, deren fördernde Wirkung auf das Wachstum auch in der Konzentration 1 : 10 000 klar zutage trat, eine solche auf die Entwicklung unter den gewählten Bedingungen vermissen lassen; bei der Serie C (B<sub>x</sub>) wäre (mit dem statistischen Urteil „wahrscheinlich“) sogar von einer Verzögerung der Entwicklung (bei gefördertem Wachstum) zu sprechen.

**Ergebnis:** „T-Vitamin“ und „B<sub>x</sub>“ in der Konzentration 1 : 10 000 bewirken im Kaulquappenwägeversuch an R. L. (Haltung in kleinen Schalen, Zimmertemperatur) bei ununterbrochener Einwirkung eine Gewichtssteigerung, die etwas verzögert eintritt und ihr Maximum am Ende der 5. Behandlungswoche (ca. + 12 % des Gewichts der Kontrollen) erreicht; die Wirkung von „B<sub>x</sub>“ ist etwas stärker als die von „T-Vitamin“. Das synthetische Vitamingemisch löst einen sofortigen Gewichtsanstieg bei Versuchsbeginn aus, dessen Maximum liegt am Anfang der 3. Woche (ca. + 9 %); im weiteren Verlauf des Versuches folgt ein allmähliches Zurückgehen des prozentualen Mehrgewichts. Eine entwicklungsfördernde Wirkung der Extrakte ist in diesem Versuch nicht festzustellen. Bei der Kurzbehandlung mit „T-Vitamin“ (1 : 1000) ist

keine anhaltende Gewichtserhöhung zu erzielen; zeitweise ist sogar ein geringes Untergewicht festzustellen. Bei der Kurzbehandlung mit dem synthetischen Gemisch wird ein ständiges Untergewicht (bis ca. — 5 % nach 2 Wochen) beobachtet. —

In dem Versuch 3 wurden *Xenopus*-Larven bei konstanter Temperatur mit „T-Vitamin“ in der Konzentration 1 : 5000 bzw. mit der entsprechenden Konzentration des synthetischen Vitamingemisches behandelt. Die Wirkung der Zusätze auf Wachstum und Entwicklung der Kaulquappen wurde wieder durch regelmäßige Gruppenwägung, ferner noch durch Messen der Tiere verfolgt. Auch hier wurde der Eintritt der Tiere in die Metamorphose (Durchbruch der Vorderbeine) erfaßt und ihre Maße zu diesem Zeitpunkt, sowie auch beim Abschluß der Umwandlung festgestellt. Schließlich wurde bei einigen eben umgewandelten Jungfröschen noch das Trockengewicht bestimmt und mit dem Lebendgewicht in Beziehung gebracht.

### Versuch 3

Beginn des Versuches: 2. 11. 51. *Xenopus laevis*-Larven aus Laich v. 24. 9. 51; die Tiere sind 37 Tage alt.

Vorbereitung des Versuches: Von mehreren Hundert gut entwickelter Kaulquappen wird die Gesamtlänge gemessen; dann werden 10 Gruppen gebildet, deren jede gleich viele Tiere von jeder Größenklasse enthält, nämlich 3 Tiere von 22 mm, 4 von 23 mm, 5 von 24 mm, 5 von 25 mm, 3 von 26 mm und 3 von 27 mm Länge (1. Messung).

Anzahl der Tiere: 10 Gruppen mit je 23 Kaulquappen (mittlere Länge 24,4 mm) in Schalen zu je 1500 cm<sup>3</sup> Wasser.

### Versuchsanordnung:

Serie A	Gruppe 1— 4:	unbehandelte Kontrollen (Ko.)	92 Tiere
„ B	„ 5— 7:	„T-Vitamin“ 1 : 5000 (T)	69 Tiere
„ C	„ 8—10:	synthet. Vit.-Gem. 1 : 5000 (syn.)	69 Tiere

Täglich Fütterung, pro Tier ca. 10 mg Brennesselpulver. Wassertemperatur konstant um 20° C (geheiztes Wasserbad). Wasserwechsel dreimal wöchentlich in annähernd gleichen Zeitabständen. Die Zusätze werden sofort nach der Erneuerung des Wassers zugegeben — die Tiere sind praktisch ununterbrochen ihrer Einwirkung ausgesetzt.

2. 11. 1. Wägung. Nachdem sich die Kaulquappen an die veränderte Umgebung angepaßt haben, werden die Gruppen gewogen: Minimum 81,4 mg, Maximum 84,1 mg (pro Tier). Mittleres Gewicht Serie A 82,5 mg, Serie B 82,7 mg, Serie C 82,7 mg.

Beginn der Behandlung.

5. 11. Das Wasser in Serie B ist getrübt und ein wenig schaumig, die Tiere sind häufig an der Oberfläche, 4 Kaulquappen dieser Serie sind gestorben.



7. 11. In Serie A sind 2 Tiere tot. 2. Messung. Das Ergebnis sämtlicher Messungen und Wägungen dieses Versuches ist dem Diagramm Abb. 2 zu entnehmen. — Die verschieden behandelten Tiere zeigen noch keinen verwertbaren Unterschied ihrer Körperlänge.
9. 11. Inzwischen ist in Serie A noch 1 Tier gestorben. In Serie B sind noch 5 Tiere gestorben; diese waren stark aufgetrieben und hatten emphysemartige Aufblähungen im Kopfbereich. 2. Wägung. Die Extrakttiere lassen schon nach einer Woche einen deutlichen, die mit dem Vitamingemisch behandelten einen geringen Gewichtsvorsprung vor den Kontrollen erkennen.
14. 11. Seit dem 9. 11. sind 4 weitere Tiere der Serie B gestorben. Die bisher zugrunde gegangenen Tiere gehörten nicht vorwiegend einer bestimmten Größenklasse — etwa der kleinsten Tiere — an, ihre durchschnittliche Länge stimmte mit der mittleren Länge der Serie ungefähr überein. Der Längenunterschied von + 3,7 mm zwischen den Extrakttieren und den Kontrollen ist sicher zum entscheidenden Anteil der Wachstumswirkung des „T-Vitamin“ zuzuschreiben. Man muß zwar damit rechnen, daß die Vergrößerung des relativen Lebensraumes für das einzelne Tier (infolge des Ausfalls von Tieren) sich im gleichen Sinne auswirkt, doch die mittleren Längenwerte für die einzelnen Gruppen der Serie B zeigen, daß gerade die Gruppe 7, die bisher nur ein Tier verloren hat, den größten Wert der mittleren Länge aufweist: Gruppe 5 (19 T.) 34,6 mm, Gr. 6 (15 T.), 34,5 mm, Gr. 7 (22 T.) 36,4 mm. Im gegenwärtigen Stand des Versuches kann also angenommen werden, daß sein bisheriges Ergebnis nicht durch den Verlust von Tieren zu seinem Beginn wesentlich beeinflußt ist, weder durch die Verringerung der Zahl bei den Extrakttieren überhaupt, noch durch eine einseitige Auslese durch den Tod von Tieren. Ein solcher Verlust von Tieren, gleich nach Versuchsbeginn, ist bisher in allen Versuchen mit „T-Vitamin“ in wirksamen Konzentrationen beobachtet worden.
16. 11. In Serie A 1 Tier tot. 3. Wägung. Der Gewichtsvorsprung der Extrakttiere ist innerhalb einer Woche von + 13,7 auf + 66,8 mg angestiegen!
21. 11. 4. Messung. Außer der Gesamtlänge (vgl. Abb. 2) wird diesmal auch die Rumpflänge, die Rumpfbreite und die Länge der hinteren Extremitäten gemessen. Der vor einer Woche festgestellte Längenunterschied zwischen Extrakttieren und Kontrollen ist von + 3,7 mm auf + 5,1 mm angewachsen. Diesem Unterschied in der Gesamtlänge entspricht ein solcher in der Rumpflänge von + 1,5 mm, in der Rumpfbreite von + 0,8 mm und in der Hinterbeinlänge von + 1,7 mm. Demgegenüber bleiben die geringfügig erhöhten Werte einzelner Maße bei den mit Vitamingemisch behandelten Tieren innerhalb der Fehlerbreite (Gesamtlänge + 0,5 mm, Rumpfbreite + 0,2 mm).
- In Serie B stehen bei zahlreichen Kaulquappen die Hinterbeine schon in Sprungstellung, in Serie A und C erst bei wenigen Tieren. Auch die Ausbildung der (noch bei keinem Tier durchgebrochenen) vorderen Extremitäten ist in Serie B bei einer größeren Zahl von Tieren schon weit fortgeschritten.
23. 11. 4. Wägung. Der Gewichtsvorsprung der Serie B (T) hat sich noch vergrößert, während der weit geringere der Serie C (syn.) sich vermindert hat. Bei dieser Wägung kommt in den Gruppenergebnissen der Serie B erstmals ein Mehrgewicht derjenigen Gruppe (Gr. 6) zum Ausdruck, deren Tiere den größten relativen Lebensraum haben. Dem mittleren Gewicht der Gr. 5 (19 T.) von 270,5 mg und der Gr. 7 (22 T.) von 273,5 mg steht das der Gr. 6 (15 Tiere!) mit 308,7 mg gegenüber; jedoch ist der Gewichtsvorsprung sämtlicher Gruppen der Serie vor den Kontrollen so groß, daß diese Feststellung den Wert des Ergebnisses nicht berührt (Kontrollen: Minimum 187,2 mg, Maximum 205,2 mg!).
24. 11. Bei 3 Tieren der Serie B Durchbrechen der Vorderbeine.

25. 11. Die Vorderbeine brechen bei 7 weiteren Tieren der Serie B durch, ferner bei je einem Tier der Serie A und C. Der weitere tägliche Zuwachs an metamorphosierenden Tieren kann der Abb. 3 entnommen werden (s. u.). Bevor darauf näher einzugehen ist, sollen die weiteren Beobachtungen an den Tieren der Wachstumsphase mitgeteilt werden. Um die Besiedlungsdichte der Schalen etwas auszugleichen, wird in Serie B die kleinste Gruppe 6 auf die Gruppen 5 und 7 aufgeteilt.
28. 11. 5. Messung. Es wird die Gesamtlänge aller Tiere, deren vordere Extremitäten noch nicht durchgebrochen sind, gemessen.
30. 11. 5. Wägung.

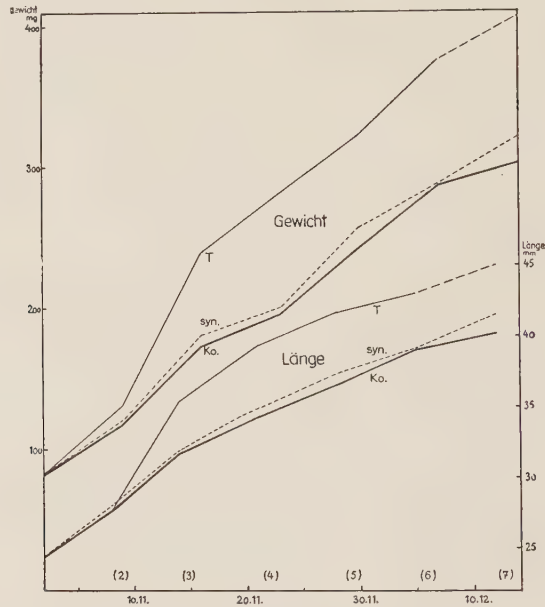


Abb. 2. Vers. 3. *Xenopus laevis*. Gewichts- und Längenzunahme der Kaulquappen. Ko = Kontrollen, T = „T-Vitamin“ 1 : 5000, syn. = synthet. Vitamingemisch 1 : 5000. In ( ) Nr. der Wägung bzw. Messung.

5. 12. Die beiden Gruppen der Serie B werden in einer Schale vereint. 6. Messung. Die restlichen, noch vor der Metamorphose stehenden Extraktiere haben gegenüber den Kontrollen eine durchschnittliche Mehrlänge von + 4,0 mm.
7. 12. 6. Wägung. Die noch verbliebenen Tiere der Serie B halten seit dem 23. 11. ungefähr den gleichen Gewichtsunterschied gegenüber den Kontrollen.
12. 12. 7. (letzte) Messung. In Serie C wird die Gruppe 10 auf die Gruppen 8 und 9 aufgeteilt.
14. 12. 7. (letzte) Wägung. Die letzten Maß- und Gewichtswerte der Serie B (T) sind wegen der geringen Zahl von Tieren (4) nur bedingt brauchbar (in Abb. 2 gestrichelt); sie entsprechen den bisherigen Feststellungen. In Serie C (syn.) fiel bei der 6. Messung und Wägung ein Rückgang bis nahe an die Werte der Kontrollen auf, für den aus dem Versuch selbst keine Erklärung gegeben werden kann. In Anbetracht der verminderten Wachstumsintensität auf dieser Stufe und der diskontinuierlichen Verringerung der Kollektive durch Entnahme derjenigen Tiere, deren Vorderbeine eben durchgebrochen

sind, dürfte diese Schwankung nichts Besonderes bedeuten. Die 7. Messung und Wägung zeigen wieder einen mäßigen Mehrwert der mit dem Vitamingemisch behandelten Tiere (Länge + 1,3 mm, Gewicht + 18,1 mg).

Bei der Gewichtskurve von X.L. (Abb. 2) ist kein Gipfel vor dem Beginn der Metamorphose zu erwarten, da hier — im Gegensatz zu R.L. — die Gewichtsverminderung durch Wasserverlust und Resorption erst nach dem Durchbruch der Vorderbeine einsetzt.

Das Eintreten der Tiere in die Metamorphose ist in Abb. 3 dargestellt. Als 100 % ist für jede Serie die Anzahl derjenigen Tiere angenommen, die bis zum 10. 1. 52 die Umwandlung begonnen haben oder zu diesem Zeitpunkt noch als Larven leben; das sind für Serie A 81, für Serie B 53, für Serie C 67 Tiere.

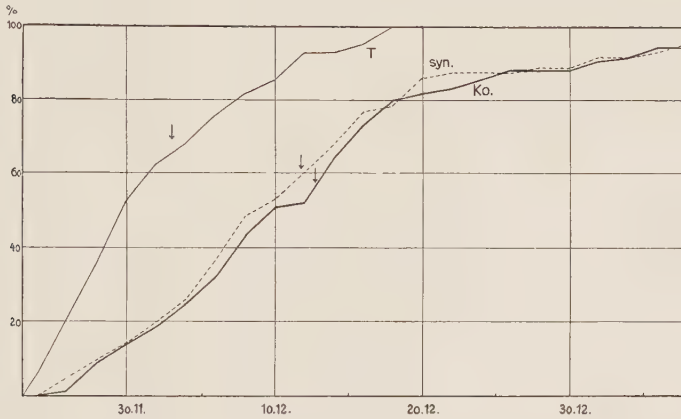


Abb. 3. Vers. 3. *Xenopus laevis*. Eintritt der Kaulquappen in die Metamorphose. Abkürzungen s. Abb. 2. ↓ = mittlerer Zeitpunkt des Metamorphosebeginns.

Die Kurve macht den zeitlichen Entwicklungsvorsprung der Extrakttiere sehr deutlich; sämtliche Tiere dieser Serie haben bis zum 18. 12. die Umwandlung begonnen. Dagegen treten die Kaulquappen der Serien A und C später in die Metamorphose ein. Am 9. 1. 52 stehen in diesen Serien noch je 4 Kaulquappen aus, je ein Tier erlebt den Durchbruch der Vorderbeine am 20. 1. 52, je 3 kleinere Tiere bleiben in diesen beiden Serien noch lange Zeit im Larvenzustand, sie werden bei der Berechnung des mittleren Umwandlungsbeginns nicht berücksichtigt. Die Kurve der Serie C (syn.) weicht von der der Kontrollen (Serie A) nicht nennenswert ab. Daß bei den Extrakttieren auch die letzten Kaulquappen so frühzeitig die Metamorphose beginnen und gar keine „Nachzügler“, wie sonst fast immer im Kaulquappenversuch, länger hinzögern, ist auffallend; es ist daran zu denken, daß sich unter den früher gestorbenen Tieren dieser Serie möglicherweise solche von geringerer biologischer Wertigkeit befunden haben können (ohne daß diese seinerzeit aus Maß oder Gewicht aufgefallen wäre), durch deren Fehlen jetzt die Streuung des mittleren Metamorphosebeginns für diese Serie vermindert wird.

Mittlerer Zeitpunkt für den Metamorphosebeginn:

Serie A (Ko.,	78 v. 81 T.)	40,8 ± 1,15 Tage nach Versuchsbeginn
„ B (T,	53 T.)	31,1 ± 0,92 „ „ „
„ C (syn.,	64 v. 67 T.)	39,8 ± 1,33 „ „ „

Der ausgeprägte zeitliche Entwicklungsvorsprung der Tiere von Serie B gegenüber denen der Serien A und C ist somit statistisch gesichert.



Die Maße der Kaulquappen bei Beginn der Metamorphose werden mit ihren mittleren Fehlern mitgeteilt; aus diesen kann auf die Größenordnung der Streubreite bei den übrigen Messungen dieses Versuches geschlossen werden.

Maße bei Beginn der Metamorphose:

	mittlere Gesamt- länge mm	mittlere Rumpf- länge mm	mittlere Rumpf- breite mm	mittlere Hinterbein- länge mm
Serie A (Ko., 69 T. gemessen)	$40,5 \pm 0,36$	$13,2 \pm 0,12$	$7,4 \pm 0,06$	$10,6 \pm 0,15$
Serie B (T, 51 T. gemessen)	$44,4 \pm 0,39$	$14,4 \pm 0,14$	$8,0 \pm 0,06$	$11,6 \pm 0,12$
Serie C (syn., 60 T. gemessen)	$41,6 \pm 0,53$	$13,7 \pm 0,17$	$7,7 \pm 0,07$	$10,4 \pm 0,13$

Serie B unterscheidet sich in jedem der vier Maße einwandfrei von den beiden anderen Serien; für den geringen Längenvorsprung der Serie C vor den Kontrollen (— der für die Hinterbeinlänge gar nicht besteht —) gilt nur für die beiden Rumpfmaße eine statistische „Wahrscheinlichkeit“.

Mittleres Gewicht bei Beginn der Metamorphose:

Serie A (35 T. gewogen) 320 mg, Serie B (25 T. gewogen) 405 mg, Serie C (29 T. gewogen) 337 mg. Ähnlich wie die Längenmaße ist das Gewicht der Serie C, verglichen mit den Kontrollen, nur geringfügig erhöht, während das Mehrgewicht der Serie B gegenüber den beiden anderen Serien ganz erheblich ist.

Nach dem Durchbrechen der Vorderbeine werden die metamorphosierenden Tiere, nach den Versuchsserien getrennt, in reines Wasser der gleichen Temperatur gebracht und in gemeinsamen Gefäßen (ohne Futter und Zusätze) gehalten. Da eine größere Zahl von Tieren während der Umwandlung stirbt und einige auch zur Fixierung getötet werden, wird auf eine Berechnung der mittleren Umwandlungszeit verzichtet. Die meisten der eben umgewandelten Fröschen werden gemessen, eine größere Zahl auch gewogen.

Maße bei Abschluß der Metamorphose:

Mittlere Körperlänge Serie A (33 T. gemessen) 11,1 mm, Serie B (41 T. gemessen) 11,9 mm, Serie C (37 T. gemessen) 11,3 mm. Mittlere Kopfbreite Serie A 4,8 mm, Serie B 5,2 mm, Serie C 4,8 mm.

Mittleres Gewicht bei Abschluß der Metamorphose:

Serie A (26 T. gewogen) 141 mg, Serie B (40 T. gewogen) 177 mg, Serie C (26 T. gewogen) 139 mg.

Um festzustellen, ob das auffallende Mehrgewicht der mit T-Vitamin behandelten Tiere auf einem echten Zuwachs an Körpersubstanz beruht oder vielleicht teilweise durch einen vermehrten Einbau von Wasser gewissermaßen vorgetäuscht ist, wird von einigen Tieren nach Abschluß der Metamorphose außer dem Lebendgewicht auch das Trockengewicht bestimmt und der prozentuale Trockengewichtsanteil berechnet.

Trockengewichtsanteil in % des Lebendgewichts:

Serie A (Ko.,	bei 12 T. bestimmt)	$12,1 \pm 0,15 \%$
„ B (T,	„ 6 T. „ )	$13,1 \pm 0,44 \%$
„ C (syn.,	„ 8 T. „ )	$12,0 \pm 0,16 \%$

Der für die Kontrollen ermittelte Wert stimmt mit der Angabe von Gasche<sup>6</sup> überein (12 %). Dem größeren Wert des Trockengewichtsanteils der Serie B (der

gerade durch die schwersten Extrakttiere bedingt wird) kommt nur das statistische Urteil „wahrscheinlich“ zu; es steht jedenfalls außer Frage, daß dem Mehrgewicht der Extrakttiere eine echte Zunahme an Körpersubstanz (und nicht eine Retention von Wasser im Gewebe) zugrunde liegt.

**Ergebnis:** Im Kaulquappenversuch an X. L. (Haltung in großen Schalen, konstante Temperatur) entfaltet „T-Vitamin“ in der Konzentration 1:5000 bei ununterbrochener Behandlung eine sehr eindrucksvolle fördernde Wirkung auf das Wachstum der Kaulquappen. Die Erhöhung des Gewichtes ist schon nach einer Woche beträchtlich (+ 12 % des Gewichtes der Kontrollen), nach 2 Wochen (+ 39 %) ist sie schon nahe dem Maximum (+ 44 % nach 3 Wochen). Der Längenvorsprung der Versuchstiere ist am Ende der 2. Woche meßbar (+ 11 % der Länge der Kontrollen), das Maximum nach 3 Wochen beträgt + 14 %. Entsprechend ausgeprägt ist auch die Wirkung auf die Entwicklung: die mit „T-Vitamin“ behandelten Kaulquappen treten durchschnittlich 10 Tage früher als die Kontrollen in die Metamorphose ein, zu diesem Zeitpunkt sind sie um 10 % länger und um 23 % schwerer als jene. Am Ende der Metamorphose sind die im Larvenstadium mit dem Extrakt behandelten Jungfröschen um 7 % länger und um 25 % schwerer als die Kontrollen. Sie besitzen auch ein entsprechendes Mehrgewicht an Trockensubstanz; es liegt also eine echte Zunahme an Körpersubstanz (und nicht ein vermehrter Wassergehalt der Gewebe) vor. —

Das synthetische Vitamingemisch wirkt in der benützten Anordnung wohl auch in wachstumsförderndem Sinne, aber weit schwächer als der Extrakt (Maximum + 2 % der Länge, + 6 % des Gewichtes nach 4 Wochen). Eine entwicklungsfördernde Wirkung des Gemisches ist in diesem Versuch nicht zu verzeichnen. —

### *Besprechung der Ergebnisse*

Obwohl zwischen den einzelnen Versuchen Unterschiede bestehen hinsichtlich Versuchsobjekt, Gefäßgröße, Temperatur, Konzentration und Anwendungsdauer der Zusätze, bestätigen sie — abgesehen von der Kurzbehandlung in Versuch 2 — übereinstimmend die wachstumsfördernde Wirkung von „T-Vitamin“ und „B<sub>x</sub>“. Diese Wirkung kommt in Vers. 3 (X. L. bei konstanter Temperatur) am stärksten zum Ausdruck; sie ist hier schon nach einer Woche aus dem Gewicht zu erkennen. Bei R. L. hingegen, bei denen kein so großes Mehrgewicht erzielt wird, tritt diese gewichtsteigernde Wirkung entweder verzögert (Vers. 2) oder sogar erst nach einer depressiven Anfangswirkung (Vers. 1) ein. Es kann noch nicht entschieden werden, ob die Ursache für diese Verschiedenheit den Versuchsobjekten oder der unterschiedlichen Anordnung der Versuche zuzuschreiben ist.

Die Wachstumswirkung führt nicht zu einer Verschiebung in den Proportionen der Tiere; es wird vielmehr das Wachstum in durchaus harmonischer Weise gesteigert. (So ist der Quotient „Gesamtlänge geteilt durch  $\sqrt[3]{\text{Gewicht}}$ “, der Maß und Gewicht in eine grob angenäherte

Beziehung bringt, im Versuch 3 (21. u. 23. 11.) 5,9 für die Kontrollen, 6,07 für die Extrakttiere — die Differenz beträgt nur 0,17; bei derselben Messung ist der Quotient „Rumpflänge geteilt durch  $\sqrt[3]{\text{Gewicht}}$ “, der eine genauere Beziehung für die genannten Werte darstellt, 2,04 für die Kontrollen und 2,06 für die Extrakttiere — die Differenz beträgt also nur 0,02!)

Die Beobachtung einer fördernden Wirkung der Extrakte auf die Entwicklung der Kaulquappen ergänzt unser bisheriges Bild von der Wirkungsweise des in ihnen enthaltenen Wirkstoffkomplexes. Früher<sup>19</sup> wurde festgestellt, daß X. L., die auf natürliche Weise bis zum Durchbruch der Vorderbeine gelangt waren und von da an mit „T-Vitamin“ (alkoholisches Präparat, 1 : 5000) behandelt wurden, keine Veränderung der Metamorphosedauer erfuhren. Jetzt sehen wir bei Behandlung der Tiere mit entsprechenden Konzentrationen im Larvenstadium einen zeitlich früheren Eintritt der Kaulquappen in die Metamorphose. Es ist nun eigentlich eine Frage der Definition, wie diese Feststellung zu kennzeichnen ist. Thyreoidea bewirkt, wie wir seit den grundlegenden Versuchen von *Gudernatsch*<sup>8</sup> wissen, eine extreme Entwicklungsbeschleunigung, d. h. sofortigen Beginn der Umwandlung auf der augenblicklichen Wachstumsstufe. Bei den vorliegenden Versuchen geht aber die frühere Metamorphose nicht auf Kosten des Wachstums, denn die zwar früher mit der Umwandlung beginnenden Versuchstiere haben, dank der vorausgegangenen Wachstumswirkung der Extrakte, bereits eine größere Länge und ein höheres Gewicht erreicht als die Kontrollen bei ihrem (späteren!) Eintritt in die Metamorphose besitzen. Urteilte man, wie dies *Wurmbach* und *Haardick*<sup>20</sup> kürzlich taten, nicht nach dem Zeitpunkt, sondern nach der Größe der Kaulquappen beim Beginn der Umwandlung, so müßte man die Wirkung der Extrakte folgerichtig als „metamorphose-verzögernd“ bezeichnen. In diesem Falle wäre der Unterschied gegenüber einer echten metamorphose-beschleunigenden Wirkung (s. o.) am klarsten gekennzeichnet. Ich möchte aber die Begriffe „Beschleunigen“ und „Verzögern“ als Zeitbegriffe auffassen — und die Tatsache, daß der Zeitpunkt der Metamorphose bei den Versuchstieren früher liegt als bei den Kontrollen (Vers. 1 und besonders Vers. 3), zum Ausdruck bringen. Es soll deshalb in Anlehnung an *Romeis* (<sup>14</sup> S. 279) das Ergebnis als eine sekundäre Förderung der Entwicklung bei ausgeprägter Förderung des Wachstums bezeichnet werden. Im Gegensatz dazu spricht *Goetsch* (<sup>7</sup> u. früher) mehrfach von einer echten Metamorphose-beschleunigung; bei *Klatt*<sup>9</sup> wuchsen Teichmolchlarven unter der Behandlung mit „T-Vitamin“ bis zur Metamorphose nicht über die Größe der Kontrollen hinaus.

Der Vergleich der beiden Extrakte ergibt eine weitgehende Übereinstimmung, wenn auch bald „T-Vitamin“, bald „B<sub>x</sub>“ stärker zu wirken scheint. Gelegentlich war die Trübung des Wassers bei „B<sub>x</sub>“ stärker als bei „T“, auch dessen depressive Anfangswirkung in Versuch 1 war stärker ausgeprägt. Die Methode erlaubt nicht, ein allgemeines Urteil



über mögliche feinere Unterschiede der beiden Extrakte in ihrem Wirkstoffwert zu fällen; der Kaulquappenversuch ist bei der Prüfung derartiger Stoffe nicht ein „Test“ im Sinne einer quantitativen Routine-Methode, sondern ein biologischer Versuch mit all den komplexen Bedingungen eines solchen.

In ähnlichem Hinblick ist auch (verglichen mit den Extrakten) das Zurückbleiben des synthetischen Vitamingemisches in der Wirkung auf das Wachstum und die Entwicklung der Kaulquappen zu betrachten. Das Vitamingemisch vermag nicht die Wirkung der Extrakte zu erreichen, namentlich nicht deren anhaltende Wirkung. Für die bessere Wirksamkeit der Extrakte sind wahrscheinlich Eiweißkörper maßgebend, die diese enthalten, während sie dem synthetischen Gemisch natürlich fehlen (*Offhaus*, briefl. Mitteilung). In Vers. 3, dessen Bedingungen als optimal angesehen werden dürfen (große Gefäße, Temperaturkonstanz), beobachten wir eine im Vergleich zu der Extraktwirkung sehr mäßige Wirkung des Gemisches auf das Wachstum und praktisch gar keinen Einfluß auf den Zeitpunkt der Metamorphose. Aber der sofortige Wirkungseintritt, wie er in den beiden ersten Versuchen augenfällig wurde, ist sehr bemerkenswert; es ist denkbar, daß sich aus dieser Beobachtung auch für die praktische Anwendung von „T-Vitamin“ bzw. „B<sub>x</sub>“ Folgerungen ergeben. Daß die dem Insektenversuch entlehnte Dosierung für manche Wirkstoffe des Gemisches etwas zu hoch war, wurde schon im Abschnitt „Methode“ erwähnt, hierfür könnte auch das für das Gemisch günstigere Ergebnis in Vers. 2 (1 : 10 000) sprechen. Gerade in diesem Versuch muß aber auch berücksichtigt werden, daß die als Trübung und Schaumbildung erkennbare Nebenwirkung der Extrakte, die mit einer Verminderung des im Wasser gelösten Sauerstoffs verbunden ist, in der relativen Enge der kleinen Schalen sich störender auswirkt als in größeren Gefäßen. Diesem Umstand entspricht offenbar der spätere Eintritt der Extrakttiere (besonders B<sub>x</sub>) in die Metamorphose und die große Streubreite der erhaltenen Zahlen. Bei zu weiter Entfernung vom Optimum des Lebensraumes kann also die Wachstumswirkung noch vorhanden sein, während die sekundäre Förderung der Entwicklung nicht zur Geltung kommt.

Auch in diesen Versuchen wurde eine stärkere Expansion der Melanophoren und damit ein dunkler pigmentiertes Aussehen der mit „T-Vitamin“ bzw. „B<sub>x</sub>“ behandelten Kaulquappen (besonders X.L.) beobachtet. — Aus welcher Ursache die Extrakttiere unmittelbar nach dem Wasserwechsel weit weniger Darminhalt entleeren als die Kontrollen und die mit dem Gemisch behandelten Tiere, kann vorläufig nicht gesagt werden. Die Beobachtung ist indes so auffällig, daß sie hier nochmals erwähnt werden soll.

Die Absicht, durch eine Kurzbehandlung mit „T-Vitamin“ bzw. mit synthetischem Gemisch eine unmittelbare Wirkung der Zusätze auf die Kaulquappen zu erreichen (unter Vermeidung einer Vermehrung der Mikroorganismen im Aquarienwasser) hat sich auf die in Vers. 2 verfolgte Weise noch nicht verwirklichen lassen. Dieser eine Versuch mit ver-

hältnismäßig hoher Dosierung erlaubt noch kein Urteil über diese Möglichkeit der Behandlung; es muß aber festgestellt werden, daß keine der in der vorliegenden Arbeit berichteten Beobachtungen zu der seinerzeit geäußerten Auffassung in Widerspruch steht: daß nämlich die Wirkung von „T-Vitamin“ auf das Wachstum von Kaulquappen zum Teil eine indirekte, durch die verbesserte Ernährung der Tiere mit den üppig gedeihenden Mikroorganismen verursachte Wirkung ist.

### Zusammenfassung

1. Die Wirkung des Hefeextraktes „T-Vitamin“ (Goetsch) auf das Wachstum und die Entwicklung von Kaulquappen — *Rana temporaria* (R. L.) und *Xenopus laevis* (X. L.) — im Vergleich zu unbehandelten Kontrolltieren wird fortlaufend durch Wägen („Kaulquappenwägeversuch“ nach Romeis) und z. T. durch Messen der Tiere verfolgt. Die Wirkung wird ferner verglichen mit der des Extraktes „B<sub>x</sub>“ (Offhaus), dessen Gewinnung durch Hydrolyse und Dialyse etwas modifiziert ist, und mit der eines Gemisches aus synthetischen Vitaminen, welches bei *Tribolium confusum* die Vitaminwirkung des Extraktes nahezu ersetzt.

2. Das Wachstum der Kaulquappen wird durch „T-Vitamin“ in allen Versuchen erheblich gefördert, bei R. L. in der Konzentration 1 : 5000 und unterbrochener Behandlung (Vers. 1) erst nach einer depressiven Anfangswirkung, bei R. L. (ununterbrochen) 1 : 10 000 (Vers. 2) mit verzögertem Wirkungseintritt, bei X. L. (ununterbrochen) 1 : 5000 unter konstanter Temperatur (Vers. 3) sofort und am stärksten. Der Gewichts- und Längenunterschied hält während der ganzen Wachstumsphase an.

3. Bei Haltung in großen Schalen mit der Konzentration 1 : 5000 (Vers. 1 und 3) wird bei beiden Kaulquappenarten ein zeitlich früherer Eintritt der Tiere in die Metamorphose beobachtet. Da die Extrakttiere bis dahin ein höheres Gewicht und größere Körpermaße erreicht haben als die Kontrollen bei ihrem späteren Metamorphosebeginn besitzen, handelt es sich nicht um eine echte „metamorphose-beschleunigende“ Wirkung, sondern um eine sekundäre Förderung der Entwicklung bei stark gefördertem Wachstum.

4. Die Proportionen der größer gewordenen Extrakttiere (Vers. 3, X. L.) sind gegenüber den Kontrollen nicht verändert, die Wachstumswirkung von „T-Vitamin“ erfolgt völlig harmonisch.

5. Nach Behandlung mit „T-Vitamin“ im Larvenstadium ist der prozentuale Trockengewichtsanteil der eben umgewandelten Jungfrösche (Vers. 3, X. L.) gegenüber den leichteren Kontrollen nicht vermindert. Das Mehrgewicht der Versuchstiere beruht demnach nicht auf einem vermehrten Einbau von Wasser im Gewebe, sondern auf einer entsprechenden echten Zunahme an Körpersubstanz.

6. Der Extrakt „B<sub>x</sub>“ verhält sich im wesentlichen wie das unter 2. und 3. aufgeführte „T-Vitamin“ in seiner Wirkung auf Wachstum und Entwicklung der Kaulquappen; zur Feststellung etwa bestehender, feinerer Wirkungsunterschiede ist der Kaulquappenversuch nicht geeignet. Gelegentlich verursacht „B<sub>x</sub>“ etwas stärkere Nebenwirkungen (Trübung des Wassers, Bakterienwachstum), mit denen die Verzögerung des Metamorphosebeginns in dem in engen Schalen ausgeführten Vers. 2 in Verbindung gebracht wird.

7. Das Gemisch aus synthetischen Vitaminen enthält: B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, B<sub>6</sub>, Nicotinsäureamid, d-Biotin, Folsäure, pantothen-säures Ca, Cholinchlorid, m-Inosit und Paraaminobenzoesäure. Es bewirkt gleichfalls eine Förderung des Wachstums, die in sämtlichen Versuchen sofort einsetzt, früher oder später aber beträchtlich hinter der Wirkung der Extrakte zurückbleibt. Eine (mäßige) sekundäre Förderung der Entwicklung durch das Gemisch ist

nur in Vers. 1 festzustellen, wo es, verglichen mit den Kontrollen, eine frühere Umwandlung bei höherem Gewicht bewirkt.

8. Der Versuch, „T-Vitamin“ und das synthetische Gemisch zur Eingrenzung ihrer direkten Wirkung auf die Kaulquappen nur für kurze Zeit und in größeren Zeitabständen dem Wasser zuzusetzen (*Kurzbehandlung*), führt bei der Konzentration 1:1000 zu keiner merklichen Steigerung des Gewichts der Tiere.

#### Summary

The effect of yeast extracts „Vitamin T“ and „B<sub>x</sub>“ on growth and development of tadpoles (*Rana temporaria* and *Xenopus laevis*) has been examined. Both extracts enhance growth (without altering body proportions), but in one experiment after an initial depressive phase and in another with delayed onset of their action. Under optimal conditions treated tadpoles start metamorphosis earlier than controls, at that time they are longer and their weight is higher than that of the control animals. The higher weight of the treated animals is due to a real increase in body substance. There is no essential difference between the action of both extracts. A synthetic mixture of vitamins also enhances growth of tadpoles; its action is immediate but less pronounced and diminishes later on. Only in one experiment a slightly earlier onset of metamorphosis due to this vitamin mixture was noted.

#### Résumé

L'action des extraits de levure «Vitamine T» et «B<sub>x</sub>» sur la croissance et le développement des têtards (*Rana temporaria* et *Xenopus laevis*) a été examinée. Les deux extraits favorisent la croissance (sans changer les proportions du corps), cependant dans une expérience après une phase dépressive au début et dans une autre par un commencement tardif de l'effet. Sous des conditions optimales les têtards traités commencent la métamorphose plus tôt que les contrôles, tout en ayant un poids plus élevé et une plus grande longueur. Le poids plus élevé des animaux traités est dû à une augmentation réelle de la substance du corps. Il n'y a pas de différence essentielle entre l'action des deux extraits. Un mélange synthétique de vitamines favorise aussi la croissance des têtards, l'effet alors se montre aussitôt, mais il est moindre et plus tard diminue. Que ce mélange ait un effet accélérant sur le commencement de la métamorphose ne put être observé que par une seule expérience.

#### Schrifttum

- 1 Andres, G., A. Bretscher, F. E. Lehmann u. D. Roth, *Experientia* **5** (1949): 83
- 2 Deanesly, R. a. A. S. Parkes, *Endocrin.* **4** (1945): 324 — 3 Fröbrich, G., *Zschr. Vitamin-, Hormon-, Fermforsch.* **5** (1953): im Druck — 4 Fröbrich, G. u. K. Offhaus, *Zschr. Vitamin-, Hormon-, Fermforsch.* **5** (1953): im Druck — 5 Gasche, P., *Rev. suisse de Zool.* **50** (1943): 262 — 6 Gasche, P., *Helvet. physiol. Acta* **2** (1944): 607 — 7 Goetsch, W., *Österr. Zool. Zschr.* **3** (1951): 140 (dort Lit. zusammengefaßt) — 8 Gudernatsch, J. F., *Arch. Entw. mech. Organ.* **35** (1912): 457 — 9 Klatt, B., *Zool. Anz.* **145** (1950): 260 — 10 Koch, A., K. Offhaus, I. Schwarz u. J. Bandier, *Naturwiss.* **38** (1951): 339 — 11 Kopsch, F. *Die Entwicklung des braunen Grasfrosches Rana fusca Roesel*, Stuttgart 1952 — 12 Ochsé, W., *Gynaecologia* **126** (1948): 57 — 13 Offhaus, K., *Zschr. Vitamin-, Hormon-, Fermforsch.* **4** (1952): 555 — 14 Romeis, B., *Zschr. ges. exper. Medizin* **6** (1918): 101 — 15 Romeis, B., *Methodik des Kaulquappenversuches*, in *Handb. der biol. Arbeitsmethoden*, herausg. v. Abderhalden, Abt. V, Teil 3 A, Berlin u. Wien 1923 — 16 Romeis, B., *Endokrinologie* **18** (1936): 10 — 17 Romeis, B., *Zschr. Biol.* **105** (1952): 91 — 18 Saller, K., *Anat. Anz.* **60** (1925): 58 — 19 Wetzstein, R., *Zschr. Biol.* **104** (1951): 346 — 20 Wurmbach, H. u. H. Haardick, *Arch. Entw. mech.* **146** (1952): 68



## Die Blutsenkungsgeschwindigkeit nach Westergren als mathematisches Problem

Von Hugo Tannheim

Mit 4 Abbildungen

Eingegangen am 20. Juli 1953

Die Blutsenkungsreaktion nach Westergren ist eine in der ärztlichen Praxis sehr häufig durchgeführte Untersuchungsmethode. Wie bekannt, wird sie in einem senkrecht stehenden Senkungsröhrchen von 200 mm Länge und einem inneren Durchmesser von 2,5 mm vorgenommen, wobei zur Verhütung der Blutgerinnung 20 % einer 3,8 %igen Natriumzitratlösung dem zu untersuchenden Blute hinzugefügt werden. Durch die entstehende Trennung von Plasma und roten Blutkörperchen treten Senkungswerte auf, die gewöhnlich nach  $\frac{1}{2}$ , nach 1 und 2 Stunden abgelesen werden. Beträgt der 2 Stundenwert der Blutsenkung über etwa 10 mm, so zeigt dies eine Verschiebung des Eiweißquotienten an und wird im Sinne eines entzündlichen Prozesses im Körper gedeutet.

Leider sind die im Westergrenröhrchen erhaltenen Senkungswerte sehr oft nicht mit dem klinischen Befund übereinstimmend. So zeigen vor allem Anämien verschiedenster Genese und auch oft degenerative Erkrankungen sehr hohe Senkungswerte, ohne daß ein Anhaltspunkt für einen entzündlichen Prozeß im Körper klinisch zu ermitteln wäre. Dies liegt daran, daß sehr verschiedene Ursachen eine erhöhte Senkung bedingen können. Der Senkungswert hängt nämlich nicht allein von der Zusammensetzung des Plasmas ab, sondern auch von der Konzentration der roten Blutkörperchen im Plasma, sowie von der Fähigkeit der Zusammenballung. Eine rein mathematische Behandlung dieses Problems führt, wie in Nachstehendem gezeigt werden wird, zu einem sehr einfachen Exponentialausdruck, welcher mit einer für biologische Verhältnisse überraschenden Genauigkeit die Senkungswerte errechnen läßt. Weiteres erklärt diese Gleichung, daß für die Beurteilung einer Blutsenkung viel mehr die Kurvenform als der absolute Senkungswert von Bedeutung ist, welcher erst in 2. Linie in Betracht zu ziehen ist.

In einem eigenen Apparat, „Sedigraph“ genannt, über dessen technische Einzelheiten an anderer Stelle berichtet wird, konnte der Verlauf der Blutsenkung in Form einer Kurve aufgenommen werden\*. Dadurch war

\* Ärztliche Wochenschrift, Springer-Verlag, Berlin, 1953, Heft 31, 1953, Seite 740—745.

es möglich, die Blutsenkungsgeschwindigkeit in ihrem zeitlichen Verlauf genau zu verfolgen und die gemessenen Werte mit den berechneten Werten genau zu vergleichen.

In Abb. 1 ist der Senkungsvorgang dargestellt.  $C_0$ ,  $C_t$  und  $C_\infty$  sind die Konzentrationen der roten Blutkörperchen im Plasma zur Zeit 0,  $t$ , und unendlich, d. h. praktisch nach 24 Stunden, wenn der Senkungsvorgang sein Ende erreicht hat.  $v_0$  und  $v_t$  sind die Senkungsgeschwindigkeiten des Blutes zu Beginn der Senkung und zur Zeit  $t$ .  $s_t$  bedeutet den Senkungsweg zur Zeit  $t$ ,  $K$  den Senkungsweg nach unendlich langer Zeit.  $l$  stellt die Länge der Blutsäule dar, also wohl in den meisten Fällen eine Länge von 200 mm. Auf Grund der Tatsache, daß sich die gesenkten Blutkörperchen auf einen kleineren Raum zusammendrängen, muß offenbar gelten:

$$C_t = C_0 \cdot \frac{l}{l - s_t} \quad (1)$$

Weiteres ist noch eine Beziehung zwischen der augenblicklichen Senkungsgeschwindigkeit und der Momentankonzentration der roten Blutkörperchen erforderlich. Diese ist dadurch gegeben, daß die Geschwindigkeit der Blutsenkung umso kleiner werden muß, je größer die Konzentration der roten Blutkörperchen wird. Es muß also  $v_t$  verkehrt proportional der Momentankonzentration  $C_t$  sein, wobei als Grenzbedingung zu beachten sein wird, daß bei  $C_\infty$  die Senkungsgeschwindigkeit den Nullwert einnimmt. Es muß also gelten:

$$v_t = \frac{S_1}{C_t} - S_2 \quad (2)$$

Die Konstanten  $S_1$  und  $S_2$  ergeben sich aus den Grenzbedingungen. Nach dem vorher gesagten muß nämlich

$$\begin{aligned} &\text{wenn } C_t = C_0 \quad \text{dann } v_t = v_0 \\ &\text{und wenn } C_t = C_\infty \quad \text{dann } v_t = 0 \text{ sein.} \end{aligned}$$

Aus diesen Grenzbedingungen ergeben sich die Konstanten als zu:

$$S_1 = \frac{v_0 \cdot C_0 \cdot C_\infty}{C_\infty - C_0} \quad \text{und} \quad S_2 = \frac{v_0 \cdot C_0}{C_\infty - C_0}$$

Setzt man diese Werte in Gleichung 2 ein, dann ergibt sich nach einer kleinen Umformung der Ausdruck:

$$\frac{C_0}{C_t} = v_t \cdot \frac{C_\infty - C_0}{v_0 \cdot C_\infty} + \frac{C_0}{C_\infty} \quad (3)$$

Andererseits ergibt sich aus Gleichung 1, daß

$$s_t = l \cdot \left( 1 - \frac{C_0}{C_t} \right) \quad (4)$$

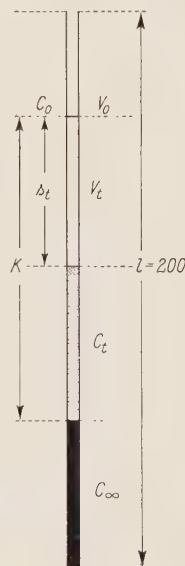


Abb. 1. Schema des Senkungsvorganges.

sein muß. Eliminiert man nun aus Gleichung 3 und 4 den Ausdruck  $\frac{C_o}{C_t}$ , dann ergibt sich nach einiger Umformung die Gleichung:

$$s_t = l \cdot \left( \frac{C_\infty - C_o}{C_\infty} \right) - v_t \cdot l \cdot \frac{C_\infty - C_o}{v_o \cdot C_\infty}$$

Setzt man für  $1 \cdot \left( \frac{C_\infty - C_o}{C_\infty} \right) = K$  ein, so ergibt sich aus vorstehendem Ausdruck:

$$s_t = K \cdot \left( 1 - \frac{v_t}{v_o} \right) \quad (5)$$

Aus dieser Gleichung ergibt sich, daß  $K$ , wie schon vorher angenommen wurde, tatsächlich der Endwert der Blutsenkung ist. Denn wenn  $v_t = 0$  wird, dann wird in obiger Gleichung  $s_t = K$ , d. h. der Senkungsweg nach unendlich langer Zeit ist dann erreicht, wenn die Senkungsgeschwindigkeit null wird. Die Gleichung 5 stellt eine Differentialgleichung 1. Grades, erster Ordnung dar. Da nämlich  $v_t = \frac{ds_t}{dt}$  ist, so wird nach einer kleinen Umformung die obige Gleichung zu dem Ausdrucke:

$$ds_t = dt \cdot v_o \cdot \left( 1 - \frac{s_t}{K} \right) \quad (6)$$

Setzt man für  $1 - \frac{s_t}{K} = y$ , dann ergibt sich:

$$\frac{dy}{y} = - dt \cdot \frac{v_o}{K} \quad (7)$$

Durch Integration dieser Differentialgleichung, Rückeinführung obigen Ausdruckes für  $y$  und einsetzen der Integrationskonstanten  $\varphi$  ergibt sich schließlich:

$$s_t = K \cdot \left( 1 - e^{-t \cdot \frac{v_o}{K}} + \varphi \right) \quad (8)$$

Die Größe der Integrationskonstanten wird aus den Grenzbedingungen ermittelt. Da  $s_t$  zur Zeit  $t = 0$  ebenfalls null sein muß, so kann dies, wie eine einfache Überlegung zeigt, nur eintreten, wenn die Integrationskonstante  $\varphi$  ebenfalls  $= 0$  ist. Durch Beachtung dieses Umstandes, sowie nach Einführung einer neuen Konstanten  $a$  für den Ausdruck  $\frac{v_o}{K}$  erhalten wir schließlich die Endgleichung:

$$s_t = K \cdot \left( 1 - \frac{1}{e^{at}} \right) \quad (9)$$



Diese Gleichung gibt alle möglichen Blutsenkungskurven wieder.  $s_t$  bedeutet den Senkungswert in der Zeit  $t$  in Stunden,  $K$  den Endwert der Blutsenkung nach unendlich langer Zeit, praktisch schon nach 24 Stunden, und  $a$  ist das sogenannte logarithmische Dekrement. Nach den bisher vorliegenden Untersuchungen ist dieses Dekrement für die Beurteilung einer Senkungskurve viel wichtiger als der absolute Wert der Blutsenkung. Es dürfte möglich sein, dieses Dekrement aus der Plasmazusammensetzung des Blutes zu berechnen, wenn erst einmal die Senkungswerte der roten Blutkörperchen in einem reinen Albumin- und Globulinanteil bekannt sein werden. Da solche Untersuchungen bisher noch nicht durchgeführt wurden und man den  $a$  Wert nicht direkt messen kann, so bleibt nichts anderes übrig, als ihn aus dem  $K$  Wert und dem 2 Stundenwert nach der Gleichung:

$$a = 1,15 \log \frac{K}{K - s_{2/h}} \quad (10)$$

zu berechnen. Diese Gleichung geht aus Gleichung 9 unmittelbar hervor, wenn man für  $t = 2$  setzt und die natürlichen Logarithmen in die dekadischen umrechnet. Nach den bisher vorliegenden Untersuchungen ist die obere Grenze des  $a$  Wertes für gesunde Personen = 0,6. Je größer der  $a$  Wert wird, umso mehr weicht das Blut von seiner normalen Plasmazusammensetzung ab und umsomehr entzündliche Prozesse finden in dem Träger dieses Blutes statt. Ob die Blutsenkung an sich hohe oder niedrige Werte aufweist, kommt erst in 2. Linie in Frage. Je größer der  $a$  Wert wird, umso gebauchter verlaufen die Kurven, so daß man bereits bei Betrachtung einer Sedigraphenkurve ohne jede Rechnung einem Blute den akut entzündlichen Prozeß ansieht.

Der höchste noch normale Grenzwert für  $a = 0,6$  gilt nur für Senkungen, die im Sedigraphen erhalten wurden. Die Blutsenkungen im Sedigraphen sind höher, weil durch die Bestrahlung des Blutes mit ultravioletttem Licht eine Beschleunigung der Senkung eintritt. Selbstverständlich kann man auch für normale Westergrensenkungen einen  $a$  Wert berechnen, nur ist dieser viel niedriger. Die  $K$  Werte sind natürlich bei beiden Senkungsmethoden völlig gleich. Auch die Westergrenswerte können aus den Gleichungen 9 und 10 berechnet werden. Sie weichen jedoch etwas mehr von den gemessenen Senkungswerten ab, weil die Voraussetzungen unter welchen obenstehende Gleichungen abgeleitet wurden, im Sedigraphen besser erfüllt sind als bei der üblichen Westergrensenkung. Es kommt nämlich zu Beginn jeder Blutsenkung zu einer Aggregation von roten Blutkörperchen. Dies zeigt sich dadurch, daß erst nach 10—30 Minuten nach Einfüllen des Blutes in das Senkungsröhrchen der Senkungsvorgang einsetzt. Im Sedigraphen ergibt sich das zu Beginn in Form einer geraden Linie zu erkennen, die ich als Plateau bezeichnet habe. Diese Aggregation verläuft bei der Verwendung von ultravioletttem Licht wie es im Sedigraphen der Fall ist, viel rascher, wenn auch hier die Verzögerung gegenüber dem theoretisch zu fordernden Betrag noch öf-

ters recht deutlich in Erscheinung tritt. Da aber die Senkungsgleichung unter der Bedingung abgeleitet ist, daß die senkenden Teilchen eine gleichbleibende Größe haben, wie dies in Wirklichkeit nicht der Fall ist, so kann auch die Senkungsgleichung zu Beginn, insbesondere bei der normalen Westergrenmethode auch nicht genau die gemessene Senkung wiedergeben, sondern die tatsächliche Senkung wird etwas niedriger sein. Es dürfte ohne weiteres möglich sein, aus dieser Verzögerung der Blutsenkung gegenüber dem theoretisch zu fordernden Betrag, die Größe der Zusammenballungen mit Hilfe des Stokes'schen Gesetzes zu berechnen und damit die Angaben von Fahrhaeus zu prüfen, der auf Grund direkter Beobachtung zu Aggregationen von  $5-6 \cdot 10^4$  roten Blutkörperchen kommt. Man kann natürlich diese Plateaubildung dadurch unterbinden, indem man das Blut ca.  $\frac{1}{2}$  Stunde stehen läßt bevor man es in das Senkungsröhrchen gibt. Darüberhinaus zeigen aber verschiedene Blutsorten be-

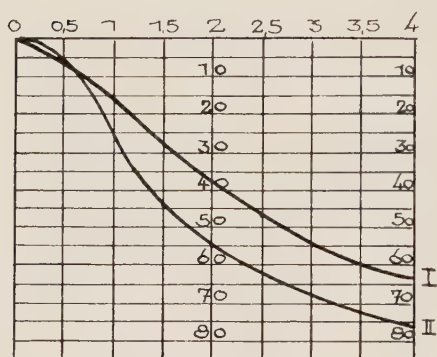


Abb. 2. I = Kurve nach Westergren, II = gemessene Sedigraphenkurve. Zustand nach Lobärpneumonie.  $K = 90$ ,  $s_{2h} = 55$ ,  $a = 1,15$

$$\log^a \frac{90}{90-55} = \text{ca. } 0,5.$$

t	$s_{ber}$	$s_{gem}$
0,5	19	5
1,0	35	25
1,5	47	44
2,0	56	55
3,0	69	67
4,0	78	76
unendlich	—	90

züglich der Plateaubildung ein sehr unterschiedliches Verhalten, insbesondere scheint bei Anämien im Regenerationsstadium diese Plateaubildung sehr ausgeprägt zu sein.

Wie bereits erwähnt, beträgt die obere Grenze für den  $a$  Wert bei gesunden Versuchspersonen ca. 0,6. Dieser Wert gilt jedoch nur für Senkungen, die im Sedigraphen erhalten wurden. Aus dieser Größe und mit Hilfe von Gleichung 10 läßt sich sofort das Verhältnis von  $s_{2h} : K$  berechnen, welches sich als zu 0,7 ergibt. Mit anderen Worten, Senkungswerte bei welchen der 2 Stundenwert 70 Prozent oder weniger des Endwertes der Blutsenkung beträgt, sind noch als normal anzusprechen, unabhängig von dem absoluten Wert der Senkung. Beträgt der 2 Stundenwert der Blutsenkung mehr als 70 % des Endwertes, so liegt mit Sicherheit ein akut entzündliches Krankheitsbild vor. Rein visuell ergibt sich dies in einer starken Bauchung der Sedigraphenkurven zu erkennen, und diese Bauchungen kommen hier auch viel besser zum Ausdruck, weil die Senkungswerte im Sedigraphen um das 2 bis 3fache höher sind als bei der Original Westergrenmethode.

Weitere Beziehungen, die sich aus Gleichung 9 ergeben und die unter Umständen gebraucht werden können, wenn es aus irgend einem Grunde nicht möglich war, den Endwert  $K$  der Blutsenkung abzulesen, sind:

$$K = \frac{s_1^2}{2s_1 - s_2}, \quad a = 2,3 \log \frac{s_1}{s_2 - s_1}, \quad a = \frac{v_0}{K}.$$

Hierbei bedeuten  $s_1$  und  $s_2$  die Senkungswerte nach 1 und 2 Stunden,  $v_0$  die Geschwindigkeit der Senkung zu Beginn, welche man leicht durch Anlegen der Tangente am Senkungsbeginn der Kurve und Ablesen des Schnittpunktes mit dem Einstundenwert erhalten kann. Die obigen Gleichungen gehen alle aus der Hauptgleichung 9 durch kleine Umformungen hervor.

Um die Ausrechnung der Senkungswerte möglichst zu vereinfachen, ist in der Tabelle 1 der Ausdruck:

$$1 - \frac{1}{e^{a \cdot t}}$$

für alle praktisch in Betracht kommenden Werte von  $a$  und  $t$  ausgerechnet. Es genügt dann, wenn die in dieser Tabelle verzeichneten Werte mit dem Endwert der Blutsenkung multipliziert werden, um die Senkungswerte in den einzelnen Zeitabschnitten zu erhalten.

Tabelle 1

$$1 - \frac{1}{e^{at}}$$

$a$	$\frac{1}{2} h$	$1 h$	$1 \frac{1}{2} h$	$2 h$	$3 h$	$4 h$
0,20	0,10	0,18	0,26	0,33	0,45	0,55
0,25	0,12	0,22	0,31	0,39	0,53	0,63
0,30	0,14	0,26	0,36	0,45	0,59	0,70
0,35	0,16	0,29	0,41	0,50	0,65	0,75
0,40	0,18	0,33	0,45	0,55	0,70	0,80
0,50	0,22	0,39	0,53	0,63	0,77	0,87
0,60	0,26	0,45	0,59	0,70	0,83	0,91
0,70	0,29	0,50	0,65	0,75	0,88	0,94
0,80	0,33	0,55	0,70	0,80	0,91	0,96
0,90	0,36	0,59	0,74	0,83	0,93	0,97
1,00	0,39	0,63	0,77	0,87	0,95	0,98
1,20	0,45	0,70	0,83	0,91	0,97	0,99
1,50	0,50	0,77	0,90	0,95	1,00	1,00
2,00	0,63	0,87	0,95	0,98	1,00	1,00



Ein Beispiel, Abb. 2, erläutert die Berechnung:

Zum Vergleich stellt Kurve I den Senkungswert nach der Original Westergrenmethode, Kurve II die experimentell erhaltene Sedigraphenkurve dar, welche theoretisch nachgerechnet werden soll. Der Endwert der Blutsenkung nach 24 Stunden war 90 mm, der an der Sedigraphenkurve abgelesene 2 Stundenwert war 55 mm. Daraus berechnet sich der

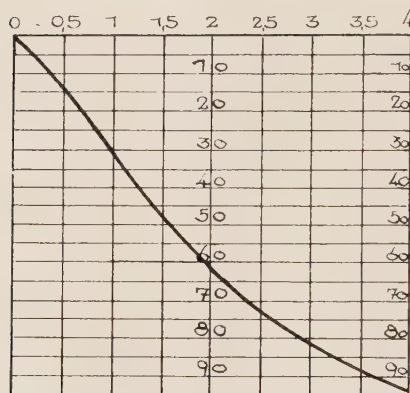


Abb. 3. Gemessene Sedigraphenkurve Schwangerschaftsanämie, Hbg. = 70%.  $K = 110$ ,  $s_{2h} = 62$ ,  $a = 1,15 \log \frac{110}{110 - 62} = \text{ca. } 0,4$ .

$t$	$s_{\text{ber}}$	$s_{\text{gem}}$
0,5	20	14
1,0	36	30
1,5	50	47
2,0	61	62
3,0	77	81
4,0	88	94
unendlich	—	110

$a$  Wert als zu :  $1,15 \log \frac{90}{90 - 55} = 0,47$ . Da dieser Wert in der Tabelle nicht vorkommt, wird der nächsthöhere Wert für  $a$ , also = 0,5 genommen. Multipliziert man die in dieser Spalte befindlichen  $t$ -Werte mit 90, so erhält man die theoretisch zu erwartenden Senkungswerte. Wie die der Abb. 2 beigelegte Tabelle zeigt, ist die Übereinstimmung für biologische Verhältnisse außerordentlich gut.

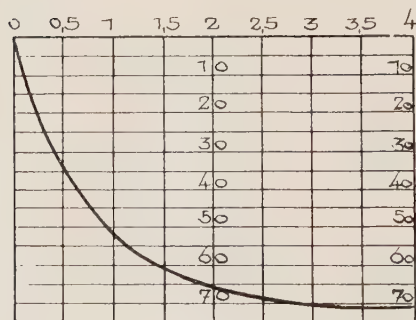


Abb. 4. Gemessene Sedigraphenkurve. Endocarditis mit Stauungsleber und Hydrops.

$K = 80$ ,  $s_{2h} = 66$ ,  $a = 1,15 \log \frac{80}{80 - 66} = \text{ca. } 0,9$ .

$t$	$s_{\text{ber}}$	$s_{\text{gem}}$
0,5	32	34
1,0	48	53
1,5	53	60
2,0	64	66
3,0	74	70
4,0	76	73
unendlich	—	80

Schließlich seien noch 2 Kurven gezeigt, woraus ersichtlich ist, daß durchaus nicht der absolute Wert der Senkung von ausschlaggebender Bedeutung ist, sondern allein der  $a$  Wert. Abb. 3 zeigt eine erhöhte Senkung bei einem  $a$  Wert von nur 0,4, wobei es sich lediglich um eine leichtere Schwangerschaftsanämie handelte, Hbg. = 70%. Abb. 4 zeigt eine relativ

niedrige Senkung mit einem  $a$  Wert von 0,9 bei einer recurrierenden Endocarditis mit Stauungserscheinungen und Hydrops. Die Beurteilung der Kurven allein nach dem absoluten Wert der Senkung würde zu groben Fehlschlüssen führen.

#### Zusammenfassung

Es wird mathematisch bewiesen, daß die Blutsenkung nach der Methode von Westergren einem einfachen Exponentialausdruck gehorcht und an Hand von Blutsenkungskurven gezeigt, daß die Übereinstimmung der berechneten Werte mit den gemessenen Werten eine außerordentlich gute ist. Es wird weiters gezeigt, daß das logarithmische Dekrement und damit die Kurvenform für die Beurteilung von Krankheiten wichtiger sind als die absolute Höhe der Blutsenkung.

Weitere Beispiele von Senkungskurven in dem Aufsatz in der Zeitschrift „Ärztliche Wochenschrift“, Berlin, unter dem Titel: „Untersuchungen über die Senkungsgeschwindigkeit der roten Blutkörperchen“ (1953, Seite 740—745).

#### Summary

The author proves by mathematical means that the erythrocyte sedimentation rate according to Westergren follows a simple exponential expression. On the basis of erythrocyte sedimentation curves, he shows that there exists an extremely great conformity between the computed and the measured values. He furthermore shows that the logarithmic decrement and, thereby the shape of the curve, are of greater importance in judging a disease than the absolute erythrocyte sedimentation rate.

Other examples of sedimentation curves in the publication „Ärztliche Wochenschrift“ (Berlin) under the title: „Untersuchungen ueber die Senkungsgeschwindigkeit der roten Blutkörperchen“ (Investigations on the erythrocyte sedimentation rate). (1953, side 740—745)

#### Résumé

Nous prouvons mathématiquement que la vitesse de la sédimentation du sang est déterminée par une expression exponentielle simple, et nous montrons au moyen de courbes représentant la vitesse de la sédimentation, qu'il y existe une conformité extrêmement grande entre les valeurs calculées et les valeurs mesurées. Nous montrons également que le décrement logarithmique et ainsi la forme de la courbe, sont plus importants pour le jugement d'une maladie que la valeur absolue de la sédimentation du sang.

D'autres exemples de courbes de sédimentation se trouveront dans l'article «Untersuchungen ueber die Senkungsgeschwindigkeit der roten Blutkörperchen» (Examens sur la vitesse de la sédimentation des érythrocytes) dans la revue „Ärztliche Wochenschrift“, Berlin. (1953, page 740—745)

#### Schrifttum

Barbier und Piquet, Manuel de sédimentation sanguine, 3. ed., Paris 1950 — Henri Cartier, La sédimentation dans les maladies du sang, Thèse de Lyon 1942 — Hugo Sirk, Mathematik für Naturwissenschaftler und Chemiker, 3. Aufl., Berlin, 1942 — A. Eucken, Grundriß der physikalischen Chemie, 5. Aufl., Leipzig, 1942 — A. Schäfer, Einführung in die theoretische Physik I, 3. Aufl., Berlin-Leipzig, 1929.

Anschrift des Verfassers: Dr. med. Dr. techn. Hugo Tannheim, Leipheim, Breite 20.

*Aus dem Pharmakologischen Institut (Direktor: Prof. Dr. A. W. Forst)  
der Universität und dem Institut für Hochfrequenztechnik (Direktor: Prof.  
Dr. ing. H. H. Meinke) der Technischen Hochschule in München*

## **Die Messung des Blutstromes mit Thermistoren\***

*Von Wolfgang Felix und Horst Groll*

Mit 7 Abbildungen

Eingegangen am 14. Juli 1953

### *Allgemeines*

In der Technik wurden während der letzten Jahre besondere Sintermetalle entwickelt, deren elektrischer Widerstand in hohem Maße von der Temperatur abhängt. Als Material verwendet man Metalloxyde, welche mit metallischem Kupfer zusammengesintert werden. Mit steigender Temperatur nimmt der Widerstand ab, d. h. der Temperaturkoeffizient ist negativ (*Montgomery*<sup>1</sup>). Deshalb werden diese Widerstände unter anderem NTC-Widerstände (Negat.-Temp.-Coeff.-Wid.) genannt. Die Bezeichnung „Thermistor“, welche aus den Worten „thermo-resistor“ zusammengezogen ist, stammt aus dem Angelsächsischen. In Deutschland ist auch der Ausdruck „Heißleiter“ gebräuchlich. Die Thermistoren reagieren auch auf geringste Temperaturschwankungen und sind den Thermoelementen an Empfindlichkeit überlegen (*Großkurth*<sup>2</sup>, *Groll*<sup>3, 4</sup>). In der Technik verwendet man sie für Regel- und Meßzwecke. Ihre verschiedenartigen Verwendungsmöglichkeiten haben im Laufe der Jahre zu den unterschiedlichsten Ausführungsformen geführt (*Groll*<sup>4</sup>). Die von uns verwendeten Thermistoren (s. Abb. 2) bestehen aus Glas und sind griffelförmig gestaltet\*\*.

### *Prinzip*

Wegen ihrer hohen Temperaturempfindlichkeit eignen sich die Thermistoren auch zur Messung der Strömung von Flüssigkeiten<sup>5</sup>. Der Thermistor, welcher in die Flüssigkeit eintaucht, wird durch elektrischen Strom angeheizt, wobei die entstehende Wärme auf die Flüssigkeit übergeht.

\* Die Arbeit wurde mit Beihilfe der Deutschen Forschungsgemeinschaft ausgeführt. Durch eine vorläufige Mitteilung unter dem gleichen Titel wurde sie in der Klinischen Wochenschrift (31, 620, [1953]) angekündigt.

\*\* Hersteller: ELEKTRO-SPEZIAL GMBH., Hamburg 1, Mönckebergstr. 7  
Typ: 83 903/1K.



Diese wird von einer kalten und schnell strömenden Flüssigkeit schneller aufgenommen als von einer warmen und langsam strömenden. Es besteht also ein Verhältnis zwischen Wärmeerzeugung und -abfluß, welches die Temperatur des Thermistors und damit die Größe seines Widerstandes bestimmt. Diese wird demnach von drei Faktoren beeinflusst: 1. von der Stärke des elektrischen Stromes, 2. von der Temperatur der Flüssigkeit und 3. von ihrer Strömung. Alle drei Größen sind veränderlich, und um eine von ihnen bestimmen zu können, müssen die beiden anderen konstant gehalten werden. Wenn man die Geschwindigkeit des Blutes messen will, dürfen sich der elektrische Strom und die Temperatur des Blutes nicht ändern, oder durch eine geeignete Anordnung müssen Temperaturschwankungen ausgeglichen werden.

### Bau der Stromuhr

Die Änderung des elektrischen Widerstandes des Thermistors wird mit der Wheatstoneschen Brücke gemessen (s. Abb. 1). Die vier Brückenarme werden aus den Festwiderständen  $R_1$ ,  $R_2$ , dem Thermistor  $T_1$  und dem Festwiderstand  $R_3$  bzw. dem Thermistor  $T_2$  gebildet. Durch den Schalter  $S_2$  wird entweder  $T_2$  oder  $R_3$  eingeschaltet. Mit dem Thermistor  $T_1$  wird die Strömung gemessen, der Thermistor  $T_2$  kann zur Kompensation von Temperaturschwankungen des Blutes eingeschaltet werden (s. weiter unten).

Der Brückenquerstrom durchfließt zwei Strommesser, welche in Serie geschaltet sind. Der eine, das Spiegelgalvanometer  $G$ , dient der optischen Registrierung, der andere, das Drehspulinstrument  $D$ , wird zur Eichung und zur Kontrolle während des Versuches benötigt. Wir verwenden ein schnell schwingendes Spiegelgalvanometer (*Rein*<sup>6)</sup> mit einem Innenwiderstand von  $30\ \Omega$ . Weil dieses nur für die optische Registrierung nötig, für die Eichung aber überflüssig ist, kann an seiner Stelle mit dem Schalter  $S_4$  der Widerstand  $R_8$  ( $30\ \Omega$ ) eingeschaltet werden. Das Drehspulinstrument  $D$  hat einen Meßbereich von  $0\text{--}50\ \mu\text{A}$  und einen Innenwiderstand von  $3060\ \Omega$ . Es eignet sich jedes Instrument mit einem solchen unter  $5000\ \Omega$ . Je geringer er ist, desto empfindlicher werden die Messungen.

Parallel zu den beiden Strommessern sind die Widerstände  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  und  $R_7$  mit dem Stufenschalter  $S_3$  einzuschalten, wodurch die Empfindlichkeit in vier Stufen gegliedert wird. Stufe 1, zu welcher  $R_4$  gehört, ist die unempfindlichste; dann folgt Stufe 2 mit  $R_5$  und so fort. Bei der empfindlichsten Stufe 4 fließt der gesamte Strom durch die Strommesser.  $R_7$  also  $= \infty$ , (d. h., man läßt die Verbindung offen, lötet keinen Widerstand ein). Die Stufen 4, 3, 2, 1 verhalten sich in ihrer Empfindlichkeit wie  $1 : 2 : 5 : 10$ . Mit dem Schalter  $S_1$  wird die Stromuhr ein- oder ausgeschaltet. Die Stromquelle  $A$  muß eine s e h r k o n s t a n t e Spannung liefern. Am besten eignet sich der Akkumulator (12 V).

Diese Art der Brückenschaltung hat gegenüber einer normalen Wheatstone-Brücke die Besonderheit, daß das Brückengleichgewicht durch Verändern der an der Brücke liegenden Akkumulatorspannung eingestellt

werden kann. Denn der eine Brückenarm besteht aus einem Thermistor, dessen Widerstand von dem Strom bzw. der Spannung abhängt. Wie schon erwähnt, ändert der Thermistor seinen Widerstand mit dem ihn durchfließenden Strom infolge der unterschiedlich auftretenden Jouleschen Wärme. Der Regelwiderstand  $L$  ( $100\ \Omega$ ) reguliert den Strom, welcher die Brücke durchfließt und kann somit das Brückengleichgewicht herstellen, d. h. das Ampèremeter auf 0 oder jeden beliebigen Wert einstellen. (An den Regelwiderstand wird zweckmäßig eine Skala angebracht).

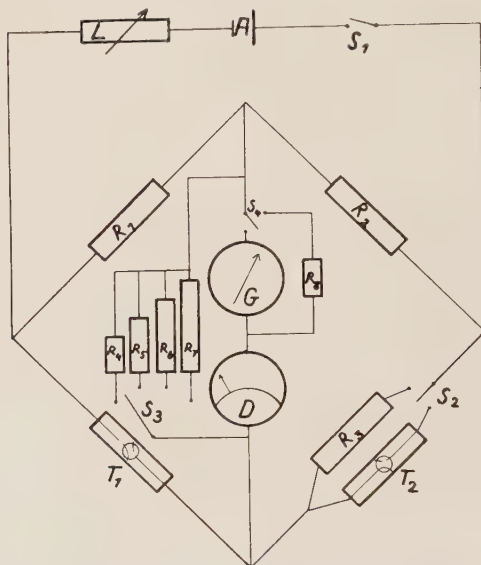


Abb. 1. Schaltung der Stromuhr (Wheatstone'sche Brücke). Festwiderstände ( $R_1$ – $R_3$ ), Regelwiderstand ( $L$ ), Thermistoren ( $T_1$ ,  $T_2$ ), Schalter ( $S_1$ – $S_4$ ), Galvanometer ( $G$ ), –Ampèremeter ( $D$ ), Akkumulator ( $A$ ).

Die üblichen Festwiderstände ( $1/2$  Watt) besitzen nicht immer die Widerstandsgröße, welche auf ihnen angegeben ist. Die tatsächlichen Werte weichen davon bis zu  $\pm 10\%$  ab. Auch die Thermistoren sind in ihrer Empfindlichkeit verschieden. Wenn für die Festwiderstände  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  und für die Thermistoren ein Wert von  $300\ \Omega$  angegeben wird, so gilt das nur als Anhaltspunkt. Man muß die Widerstände experimentell aussortieren. Die Thermistoren hängt man in Wasser von  $30^\circ\text{C}$  und mißt ihren Widerstand. In seinem Vermögen, Wärme aufzunehmen, entspricht Wasser von  $30^\circ$  Blut von etwa  $37^\circ\text{C}$ . Der Regelwiderstand  $L$  soll sich in Mittelstellung befinden, wenn in der Brücke Gleichgewicht besteht. Durch beide Seiten der Verzweigung soll dann die gleiche Menge Strom fließen.  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $T_1$  und  $T_2$  sollen gleich groß, vor allem  $R_1 = R_2$  und  $T_1 = T_2$  bzw.  $R_3$  sein. Für  $T_1$  und  $T_2$  muß man zwei Thermistoren von gleicher oder annähernd gleicher Empfindlichkeit auswählen. Nur unter dieser Voraussetzung werden die Ergebnisse zuverlässig. Bei Schwankungen der Temperatur des Blutes werden sich dann die Widerstände von  $T_1$  und  $T_2$

in gleichem Maße ändern, sodaß  $T_1 = T_2$  bleibt und Temperaturänderungen dadurch kompensiert werden. Wenn man einen Thermistor mit einem anderen auswechselt und es infolge ihrer Toleranzen nicht gelingt, mit dem Regelwiderstand  $L$  das Brückengleichgewicht herzustellen, muß man die Spannung des Akkumulators erhöhen oder erniedrigen.

#### Der Tierversuch

In das Blutgefäß wird ein T-rohr eingebunden und in dessen seitlichen Ansatz der Thermistor ( $T_1$ ) unter Lupenkontrolle derart eingeführt, daß seine Spitze genau in die Mitte der Lichtung zu liegen kommt. In der Spitze befindet sich der temperatur-empfindliche Widerstand in Form einer kleinen Perle. An einer Stelle überzieht ihn nur eine dünne Glas-schicht. Diese Stelle wird am besten gegen den Blutstrom gerichtet. Der

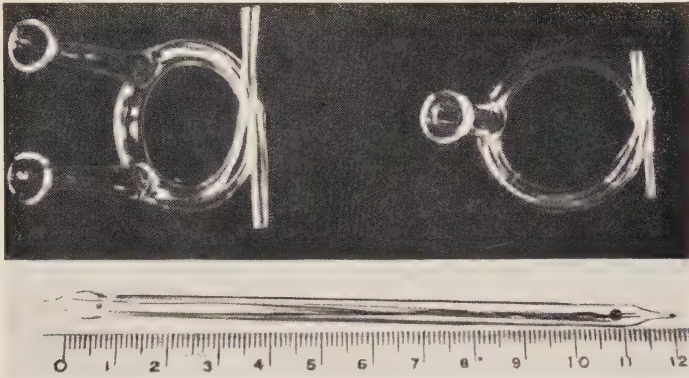


Abb. 2. Thermistor Typ 83 903/1 K und zwei Spiralkanülen mit einem und zwei seitlichen Ansätzen.

seitliche Ansatz des T-rohres, dessen Ende trichterförmig erweitert ist, soll nur wenig breiter als der Thermistor sein. Ein Gummistopfen, welcher über den Thermistor gezogen ist, wird in den Trichter gesteckt und dadurch der Austritt des Blutes verhindert. Statt eines gewöhnlichen T-rohres eignet sich besser ein spiralförmiges (s. Abb. 2). Die beiden Enden der Spirale sind spitz ausgezogen und werden in das Gefäß eingebunden. Sie liegen fast auf einer Höhe, wodurch verhindert wird, daß die durchtrennten Enden des Gefäßes zu weit von einander entfernt werden. Auch aus strömungstechnischen Gründen ist solch eine „Spiralkanüle“ dem üblichen T-rohre vorzuziehen. Nach der Präparation wird die Wunde mit Haut überdeckt und nur der seitliche Ansatz mit dem Thermistor ragt hervor. Um die Gefahr der Blutgerinnung zu vermindern, wird die Spiralkanüle mit einem dünnen Silikonfilm überzogen\*. Trotzdem geben wir meistens noch etwas Heparin intravenös (0,15 ccm/kg Liquemin Roche). Wenn bei Versuchen mit schwankender Bluttemperatur ein zweiter

\* Hierfür eignen sich das Silikon WS 60 der Firma Wacker (München, Burg-hausen) und das amerikanische D 1107 ausgezeichnet.



Thermistor ( $T_2$ ) verwendet wird, muß die Spiralkanüle zwei seitliche Ansätze tragen (s. Abb. 2).  $T_2$ , welcher in den zweiten Ansatz eingeführt wird, liegt stromabwärts von  $T_1$ . Die Spitze von  $T_2$  ragt nicht bis in die Lichtung der Spirale hinein, sondern bleibt 1—2 cm davon entfernt im seitlichen Ansatz. Hier soll das Blut annähernd still stehen, sodaß seine Strömung vernachlässigt werden kann und nur der Temperatúraustausch stattfindet. Wir sind zur Zeit bestrebt, die Methode in der Weise zu vereinfachen, daß beide Thermistoren in einen Griffel gebracht werden. Dabei befinden sich  $T_1$  in der Spitze und  $T_2$  im Stiel. (Über die Wahl des Durchmessers der Spiralkanüle siehe im Abschnitt „Eichung“.)

Wenn man optisch registriert, müssen die Ausschläge des Spiegelgalvanometers mit denen des Ampèremeters geeicht werden. Bei stillstehendem Blute wird durch Drehen des Regelwiderstandes ( $L$ ) der Zeiger des Ampèremeters auf 0, 20, 40 usw. gestellt. Entsprechend schlägt auch das Galvanometer aus und seine Ausschläge werden durch einen Lichtblitz markiert. Wenn man nur mit einem Thermistor ( $T_1$ ) arbeitet, muß während des Versuches wiederholt die Temperatur des Blutes gemessen werden (s. Abschn. „Eichung“).

Kleinere Tiere als Katzen eignen sich für die Präparation schlecht. An Herzgefäßen wird man die Spiralkanüle nicht direkt in die Gefäße einbinden, sondern ein Schlauchstück dazwischen schalten, sodaß die Spiralkanüle fixiert werden kann, ohne daß die Herzkontraktionen stören.

### Die Eichung

Die Eichapparatur (s. Abb. 3) muß zwei Bedingungen erfüllen:

1. Konstanter Druck, welcher gewährleistet, daß die Geschwindigkeit des Blutstromes sich nicht ändert.
2. Konstante Temperatur, damit ausschließlich der Blutstrom gemessen wird.

Der konstante Druck wird am einfachsten mit einer Überlaufvorrichtung  $\bar{U}$  erzeugt, deren Gefälle ca. 1,50 m beträgt. Die Temperatur wird durch einen Thermostaten konstant gehalten (in der Abb. weggelassen). Die gesamte Apparatur ist mit Wasser gefüllt, nur die beiden Ballons  $B_1$  und  $B_2$ , ihre Schlauchverbindungen mit der Spiralkanüle  $Sk$  enthalten Blut. In der Spiralkanüle steckt der Thermistor  $Th$ . Um einen Blutstrom zu erzeugen, muß das Blut aus  $B_1$  in  $B_2$  gedrückt werden. Das Wasser aus dem Überlaufgefäß  $\bar{U}$  wird in dem Vorwärmer  $W$  vorgewärmt, läuft durch die Spirale  $Sp$ , worin es die Temperatur in der Wanne annimmt, gelangt hiernach in die Flasche  $F_1$  und verdrängt das Blut aus  $B_1$  in  $B_2$ . Entsprechend fließt Wasser aus der Flasche  $F_2$  durch den Dreiweghahn  $D$  und den Hahn  $H$  nach außen und wird in einem Meßzylinder aufgefangen. Der Flüssigkeitsstrom wird mit dem Hahn  $H$  an- oder abgestellt und mit einer Schlauchklemme variiert, welche oberhalb des Hahnes angebracht ist (in der Abb. weggelassen). Man mißt also ccm/sek. Tatsächlich ist es, wie gesagt, die Geschwindigkeit des Blutes, welche die Stromuhr anzeigt. Da jedoch der Querschnitt der Spiralkanüle gegeben ist, wird die Durchflußmenge Zeit direkt gemessen. Im Folgenden wird jedoch die Geschwindigkeit (in cm/sek) angegeben.

Nachdem das gesamte Blut aus  $B_1$  in  $B_2$  geflossen ist, stellt man den Dreiweghahn  $D$  um und kann mit dem Balg  $Bg$  Wasser in  $F_2$  pumpen und da-

durch das Blut aus  $B_2$  wieder in  $B_1$  verdrängen. Zwei Ventile  $V$  sorgen dafür, daß das Wasser nur in einer Richtung fließt. Die Ballons dürfen nicht so stark gefüllt werden, daß sich ihre Wand anspannt, weil dadurch der Druck und mit ihm die Geschwindigkeit sich ändern. Ihre Wand soll dünn und schlaff sein. Wir verwenden Kinderballons, welche im schlaffen Zustande etwa 70 ccm fassen. Es wird frisches, defibriniertes Blut verwendet. Es soll nicht lange still stehen, damit sich die Blutkörperchen nicht absetzen.

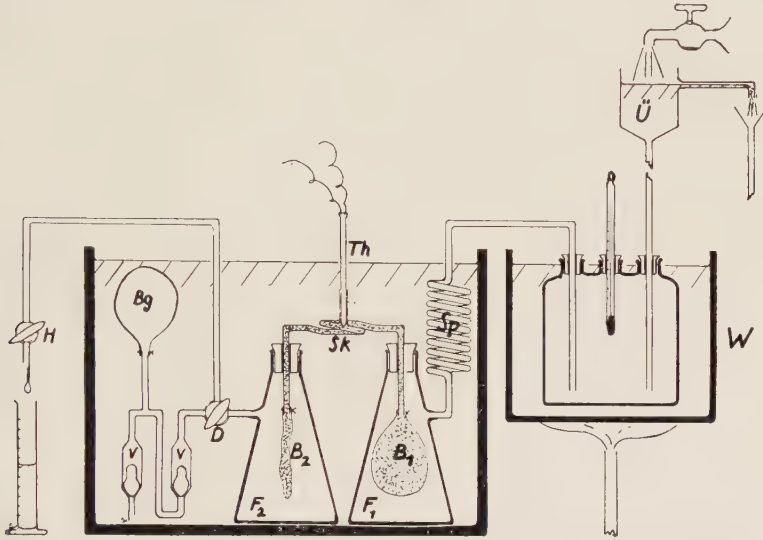


Abb. 3. Eichapparatur. Überlaufgefäß (U), Vorwärmer (W), Spirale (Sp), Flaschen ( $F_1$ ,  $F_2$ ), Ballons ( $B_1$ ,  $B_2$ ), Spiralkanüle (Sk), Thermistor (Th), Hähne (D, H), Ventile (V), Balg (Bg).

Für genaue Messungen ist die Stufe 1 zu wenig empfindlich. Im Tierversuch bedient man sich der Stufen 3 (5-fache Empfindlichkeit) und 4 (10-fache E.). Eichen wird man nur mit der empfindlichsten Stufe 4. Als erstes wird der Blutstrom gesperrt und dann das Ampèremeter mit dem Regelwiderstande auf 0 gestellt. Dessen Stellung bleibt unverändert. Hierauf läßt man das Blut sehr langsam strömen, sodaß das Ampèremeter kaum ausschlägt und mißt die Durchflußmenge/Zeit und den dazugehörenden Ausschlag des Ampèremeters. Dann wird der Blutstrom beschleunigt, erneut gemessen und so fort, bis schließlich der Zeiger auf 100 angelangt ist. Danach wird der Regelwiderstand erhöht und man verfährt von neuem in der gleichen Weise. Zu jeder Stellung des Regelwiderstandes gehört also ein Geschwindigkeitsbereich. Im Tierversuch wird man ebenfalls die Stellung des Regelwiderstandes feststellen, worauf man mit der dazugehörenden Eichkurve die Durchblutung bestimmen kann. Abb. 4 zeigt vier solcher Kurven, welche vier verschiedenen Stellungen des Regelwiderstandes entsprechen. Sie wurden mit der empfindlichsten Stufe 4 erhalten. Zum Vergleich wurde noch die Kurve der unempfindlichsten Stufe 1 eingezeichnet. Wie man sieht, werden die Kurven immer flacher. Schließlich erreichen sie nicht mehr den Wert 100 der Ordinate. Das trifft nur für die hohen Geschwindigkeiten zu, welcher man sich im Tierversuch nicht bedient.

Wenn man nur mit einem Thermistor ( $T_1$ ) arbeitet, müssen diese Eichkurven für verschiedene Temperaturen im interessierenden Bereiche von  $28-42^\circ\text{C}$  erstellt werden. Die einzelnen Thermistoren ergeben aber infolge ihrer Toleranzen etwas verschiedene Werte. Wenn man einen anderen verwendet, genügt es jedoch, nur bei einer Temperatur zu eichen und die Abweichung von den

entsprechenden Kurven des ersten Thermistors festzustellen. Diese Korrektur gilt mit hinreichender Genauigkeit auch für die anderen Temperaturen.

Weiterhin muß die Temperatur des Blutes gemessen werden, was mit der gleichen Anordnung geschehen kann. Nachdem der Blutstrom gestoppt wurde, wird die Stromuhr mit dem Regelwiderstande bei verschiedenen Temperaturen auf 0 gestellt. Man bestimmt damit die Abhängigkeit des Widerstandes von der Temperatur.

Wenn man mit zwei Thermistoren ( $T_1$ ,  $T_2$ ) arbeitet, werden, wie schon erwähnt, Änderungen der Temperatur durch den zweiten Thermistor ausgeglichen.

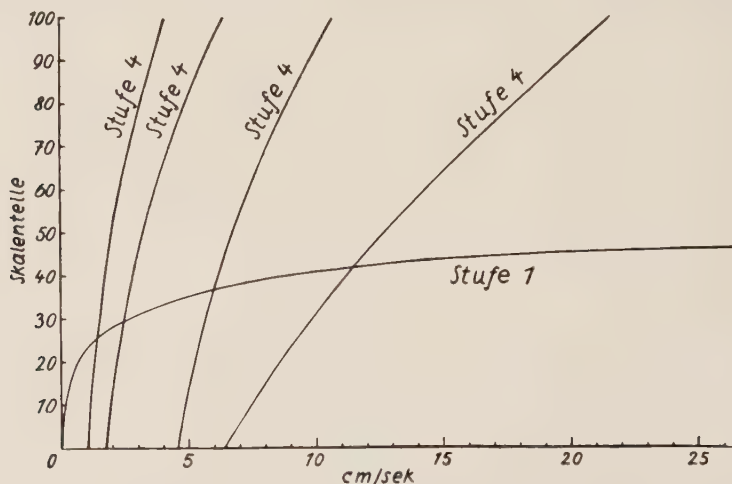


Abb. 4. Vier Eichkurven bei vier verschiedenen Stellungen des Regelwiderstandes mit der empfindlichsten Stufe 4. Zum Vergleich wurde noch eine Kurve, die mit der unempfindlichsten Stufe 1 erhalten wurde, eingezeichnet. Defibriniertes Rinderblut von  $37^\circ \text{C}$ .

Abb. 5 gibt drei Eichkurven von Wasser bei  $20^\circ$  und  $37^\circ \text{C}$  und Blut bei  $37^\circ \text{C}$  wieder, welche mit der unempfindlichsten Stufe 1 erhalten wurden. Sie zeigt, wie der Widerstand des Thermistors von der *Strömung*, von der *Temperatur* und von der *Natur* der Flüssigkeit abhängt. Auf der Ordinate sind die Skalenteile des Ampèremeters (1 Skalenteil =  $0,5 \mu\text{A}$ ) und auf der Abszisse die Geschwindigkeit (in  $\text{cm/sek}$ ) aufgetragen. Damit die drei Kurven im Nullpunkt beginnen, wurde der Regelwiderstand jeweils so eingestellt, daß bei der Geschwindigkeit 0 das Ampèremeter 0 angab. Bei jeder Eichung war also der Vorwiderstand ein anderer.

Der Widerstand des Thermistors ändert sich nicht linear mit der *Strömung*. Die Kurven steigen zunächst steil an, biegen verhältnismäßig scharf um, steigen kaum weiter an und verlaufen schließlich horizontal. Das heißt: Bei sehr langsamer Strömung reagieren die Thermistoren äußerst empfindlich, während bei hohen Geschwindigkeiten auch mit der empfindlichsten Stufe kaum noch Unterschiede gemessen werden. Dies kann nur mit den Strömungsverhältnissen erklärt werden. Denn Temperaturänderungen eines festen Körpers wirken sich auf den Thermistor vollkommen anders aus. Bei schneller Strömung entstehen hinter ihm starke Wirbel. Diese bewirken möglicherweise, daß derjenige Teil der Flüssigkeit, welcher direkt am Thermistor vorbeistreicht, nur eine begrenzte



Geschwindigkeit erreicht und diese Grenze nicht überschreitet, auch wenn der übrige Teil der Flüssigkeit schneller fließt. Weiterhin ist möglich, daß dieselbe Menge Flüssigkeit mit zunehmender Geschwindigkeit immer weniger Wärme aufnimmt und daß bei rascher Strömung Änderungen der Geschwindigkeit darum keine Rolle mehr spielen. Zudem wird die Reibung am Thermistor und die innere Reibung der Flüssigkeit der Abkühlung entgegenwirken. Weil mit zunehmender Geschwindigkeit die Thermistoren immer unempfindlicher werden, hat es keinen Sinn, einen Thermistor (wenigstens in der von uns verwendeten Form) direkt in eine Arterie einzuführen. In ihr fließt das Blut zu schnell. Es muß verlangsamt werden, was man dadurch erreicht, daß man den Querschnitt des Blutstromes vergrößert. Die Lichtung der Spiralkanüle muß weiter sein als

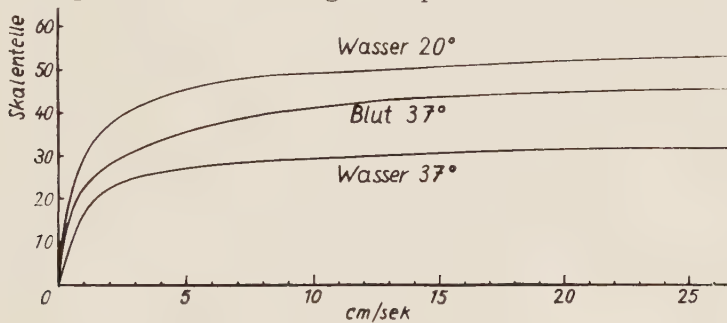


Abb. 5. Abhängigkeit des Thermistorwiderstandes von Strömung, Temperatur und Natur der Flüssigkeit. Wasser von 20° und 37° C und Blut von 37° C. Ordinate: Skalenteile des Ampèremeters (1 Skal.-t. = 0,5 A). Abszisse: Geschwindigkeit. Es wurde mit der unempfindlichsten Stufe 1 gemessen.

diejenige des Blutgefäßes. Die genauesten Messungen erhält man bei 1—2 cm/sec. Für die A. femoralis der Katze verwenden wir Spiralkanülen mit einem inneren Durchmesser von 3,2 mm.

Bei den großen Geschwindigkeiten ist nur noch die Temperatur von Bedeutung. Eine unerwünschte Temperaturänderung des Blutes wird sich bei rascher Strömung ungünstiger auswirken als bei langsamer.

Schließlich hängt der Widerstand des Thermistors noch von der Natur der Flüssigkeit ab. Blut führt die Wärme besser ab, bzw. nimmt sie besser auf als Wasser der gleichen Temperatur! Diese Eigenschaft verliert es bereits nach 1—2 Tagen, auch wenn es im Eisschrank aufbewahrt wurde.

#### Grenzen der Empfindlichkeit

Im steilsten Teil der Eichkurve, welcher dem Geschwindigkeitsbereiche von 0,000—0,500 cm/sec entspricht, ergibt sich als Quotient der Querstromänderung ( $\Delta J_G$ ) und der Änderung der Strömungsgeschwindigkeit des Blutes ( $\Delta v_{Bl}$ ) die Meßempfindlichkeit

$$E = \frac{\Delta J_G}{\Delta v_{Bl}} \left[ \frac{\mu A}{\text{cm/sec}} \right]; \text{ das wären für } J_G = 1 \mu A \text{ und für}$$

$\Delta v_{Bl} = 0,0050 \text{ cm/sec}$ . Es muß jedoch darauf hingewiesen werden, daß die Grenzen der Empfindlichkeit durch die Konstanz der Temperatur des

strömenden Blutes gegeben sind. Die Temperaturabhängigkeit des Thermistorwiderstandes beträgt im interessierenden Bereiche bei unserem Typ ca.  $20 \Omega / ^\circ \text{C}$ . Der Brückenquerstrom der beschriebenen Brücke errechnet sich zu.

$$\Delta J_G = \frac{\Delta R \cdot U_0}{2 (R + R_G) (R + R_i)}, \text{ für } \Delta R \ll R \quad (\text{Groll}^3)$$

worin  $\Delta R$  = Widerstandsänderung des Thermistors,

$R$  = Gesamtwiderstand

$R_G$  = Widerstand der Strommesser

$R_i$  = Innenwiderstand der Stromquelle (Akkumulator + Vorwiderstand)

Setzt man für  $\Delta R$  (Widerstandsänderung des Thermistors) den Wert für  $1^\circ \text{C}$  Temperaturänderung ein, so errechnet sich mit den übrigen Werten ein Querstrom  $\Delta J_G$  von etwa  $120 \mu \text{A}$ . Nimmt man eine Meßgenauigkeit von 5 % des Endausschlages des Ampèremeters ( $50 \mu \text{A}$ ) als Bedingung, so darf der Anteil des Querstromes, welcher durch die Temperaturänderung hervorgerufen wurde, höchstens 5 % von  $50 \mu \text{A}$  betragen, d. h.  $2,5 \mu \text{A}$ .

Die maximale Temperaturänderung darf also  $1 \cdot \frac{2,5}{120} \approx \frac{1}{50} ^\circ \text{C}$  nicht übersteigen, um eine Meßgenauigkeit von 5 % zu gewährleisten. Bei der Verwendung eines zweiten Thermistors zur Temperaturkompensation bessern sich die Verhältnisse etwa um den Faktor 10.

#### Messung des Blutstromes in A. femoralis

Als Beispiel für die Leistung der Methode wurde die Durchblutung der A. femoralis der Katze gemessen. Die Tiere, welche 2–4 kg wogen, wurden mit Chloralose (40 mg/kg p. os und i. m.) narkotisiert. Der Blutdruck wurde mit dem Broemser'schen Glasplattenmonometer gemessen. Es wurde mit der empfindlichsten Stufe 4 und nur mit einem Thermistor gemessen.

Abb. 6 zeigt die Wirkung von 3  $\gamma/\text{kg}$  Histamin, welche während ca. 10 sek. i. v. injiziert worden waren. Blutdruck und Blutstrom nehmen ab. Hierauf nimmt der Blutstrom rasch bis zu seinem Ausgangswert (in anderen Versuchen stets etwas darüber) wieder zu, bleibt einige Sekunden bei diesem Wert und steigt dann weiterhin stark an, um dann bis unter seinen Ausgangswert abzufallen. Auf diesen geht er etwas später wieder zurück (in der Abb. nicht mehr wiedergegeben). Der Blutdruck steigt nach seinem raschen Abfall langsam bis zu seinem Ausgangswert wieder an. Bei der starken Zunahme des Blutstromes handelt es sich wohl nicht um einen spezifischen Histamineffekt, sondern um eine Gegenregulation des Organismus auf den Abfall.

Der Versuch der Abb. 7 zeigt, daß der Durchfluß in der A. femoralis mit dem Blutdruck zunimmt, wenn in einem Carotissinus durch Abklemmen der A. carotis communis der Druck gesenkt wird (in der Abb. durch „Sinus“ gekennzeichnet). Der Filmstreifen lief schnell, sodaß die einzelnen Pulse dargestellt werden. Die Thermistoren sind etwas anzeigeträge. Ra-

sche Änderungen des Blutstromes werden nicht vollständig registriert. Der einzelne Puls wird deutlich wiedergegeben, jedoch entspricht die Höhe der Schwankung möglicherweise nicht ganz der wirklichen Amplitude. Sehr groß kann der Unterschied allerdings nicht sein. Denn die Umkehrpunkte des Blutstromes liegen unter denen des Blutdruckes.

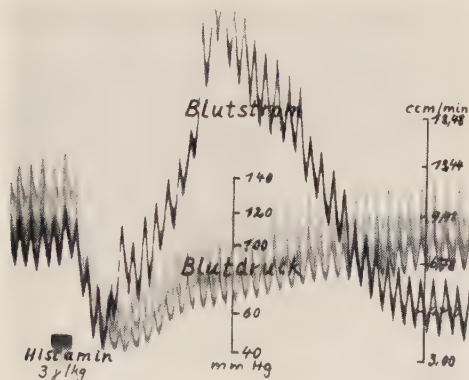


Abb. 6. Blutstrom in der linken A. femoralis der Katze. Blutdruck in der rechten A. femoral. mit Broemser'schen Glasplattenmanometer. Chloralosenarkose. I. v. — Injektion von  $3 \gamma$  kg Histamin. Zeiteinheit 2 sek.

Würde der Thermistor auf die Pulsstöße langsam reagieren, so müßte eine Phasenverschiebung zu sehen sein, und die Umkehrpunkte wären rund, nicht spitz. Die ganz kleinen Zacken sind Kunstprodukte, weil das Galvanometer nicht erschütterungsfrei aufgestellt war.

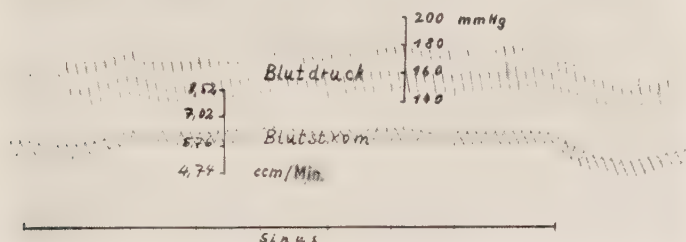


Abb. 7. Methode wie in Abb. 6. Druckenlastung im linken Carotis-sinus durch Abklemmen der Carotis communis (in der Abb. mit „Sinus“ bezeichnet). Schneller Lauf des Filmstreifen (Zeit 2 sek). Die kleinen Zacken am auf- und absteigenden Teil der Puls- und Blutstromkurve sind Kunstprodukte, weil das Galvanometer nicht erschütterungsfrei stand.

### Vor- und Nachteile

Der Vorteil der Methode ist, daß sich bei geringem technischen Aufwand die Stärke der Durchblutung genau bestimmen läßt! Man kann nicht nur die mittlere Durchblutung messen, sondern auch annähernd die Amplitude des einzelnen Pulsstoßes. Die Bedienung der Stromuhr ist ein-



fach, und die Präparation am Tier bereitet nicht mehr Schwierigkeiten als das Einbinden einer Kanüle zur Messung des Blutdruckes. Der Nachteil besteht darin, daß es sich um eine blutige Methode handelt. Man kann sie nur am narkotisierten Tier anwenden, zumal wenn man die Durchblutung innerer Organe messen will. Zudem wird das Nervenengeflecht, welches das Gefäß umgibt, durchtrennt. Daß das Gefäß selbst eröffnet wird und das Blut unphysiologischer Weise eine Glasspirale durchläuft, darin sehen wir allerdings keinen Nachteil.

#### *Zusammenfassung*

Thermistoren sind Sintermetalle, deren elektrischer Widerstand in hohem Maße von der Temperatur abhängt. Sie eignen sich zur Messung der Strömung von Flüssigkeiten. Der vom elektrischen Strom angeheizte Thermistor wird durch die Flüssigkeit abgekühlt. Je schneller diese fließt, um so stärker ist die Abkühlung und damit die Änderung des elektrischen Widerstandes. Dieser wird mit der Wheatstoneschen Brücke gemessen. In der vorliegenden Arbeit wurde das Verfahren benutzt, um die Blutströmung zu messen. Eine geeignete Apparatur, um die Stromuhr zu eichen, wird beschrieben. Die Methode ist blutig. Der griffelförmige Thermistor wird in den seitlichen Ansatz eines spiralig gebogenen T-rohres eingeführt und die beiden Enden der Spirale werden in das Gefäß eingebunden. Hohe Geschwindigkeiten des Blutes werden nicht genau gemessen, deshalb muß der Blutstrom in der Spiralkanüle verlangsamt werden, d. h. ihr Querschnitt muß weiter sein als der des Gefäßes. Wenn sich die Bluttemperatur ändert, kann ein zweiter Thermistor verwendet werden, um diese Änderung zu kompensieren.

Bei der Eichung der Stromuhr mit Blut und mit Wasser wurde festgestellt, daß Blut die Wärme besser abführt bzw. aufnimmt als Wasser der gleichen Temperatur.

Die Leistung der Stromuhr wird an der Durchblutungsmessung der A. femoralis der Katze demonstriert.

#### *Summary*

The thermistor which is heated by electrical current will be cooled by the bloodstream. As faster the blood is flowing as more will the thermistor be cooled and the electrical resistance increase. The change of the resistance is measured by a Wheatstone-bridge. Fluctuation of the blood temperature can be compensated for by a second thermistor. During the calibration of the "Stromuhr" it was noticed that blood takes up heat better than water of the same temperature.

#### *Résumé*

Chauffé par le courant électrique, le thermistore est refroidi par le sang. Ce rafraichissement qui dépend de la vitesse du sang modifie la résistance du thermistore. Avec le pont de Wheatstone ce changement est mesuré. Au cas où la température du sang ne reste pas constante, un deuxième thermistore qui ne registre que la température peut le compenser.

Pendant le jaugeage de la "Stromuhr" on a constaté que le chaleur passe du thermistore plus facilement au sang qu'à l'eau de la même température.

#### *Schrifttum*

1 Montgomery C. G., Griesheimer, Technique of Microwave Measurements, New York 1947 — 2 K. Großkurth, FTZ 1950: 22 — 3 H. Groll, Leistungsmessung mittels Thermistoren bei Dezimeterwellen. Dissertation T. H. München 1951 — 4 H. Groll, FTZ 1952: 523 — 5 Philips Katalog, Industrielle Einzelteile EP 1590, 1501—1504. Eine Arbeit über Strömungsmessung mit Thermistoren in einer Fachzeitschrift wurde nicht gefunden — 6 H. Rein, Erg. Physiol. 45 (1944): 554

*Aus dem Physiologischen Institut der Universität Leipzig  
(komm. Direktor: Prof. Dr. E. Bauereisen)*

## Über Seitenunterschiede des Druckes in den Arterien

Ein Beitrag zur Haemodynamik seitensymmetrischer Teilkreisläufe

Von *Erich Bauereisen* \*

Mit 3 Abbildungen

Eingegangen am 7. August 1953

Auf die unterschiedliche Höhe des Blutdruckes in der rechten und linken Art. brachialis des Menschen ist wiederholt hingewiesen worden. *Beckmann*<sup>1</sup> (hier auch ausführliche Literatur) findet bei gesunden Versuchspersonen in 60 % der untersuchten Fälle systolische, in 40 % diastolische Seitendifferenzen. Dieses Ergebnis beinhaltet, daß in einem beträchtlichen Prozentsatz auch Seitendifferenzen des arteriellen Mitteldruckes auftreten müssen. Weiterhin erhebt *Beckmann*<sup>2</sup> die Forderung und vertritt damit die Ansicht vieler Kliniker, daß bei Blutdruckmessungen Seitendifferenzen nicht vernachlässigt werden dürfen.

Die Kreislaufphysiologen haben dieses Problem meist — und sicher nicht zufällig — sehr zurückhaltend behandelt; denn konstante, d. h. reproduzierbare Seitendifferenzen sind unter stationären Bedingungen schon aus allgemeinen haemodynamischen Erwägungen heraus beim Gesunden dann nicht sehr wahrscheinlich, wenn man vermeidet, haemodynamische Gesetzmäßigkeiten, die für den Gesamtkreislauf gültig sind, auf Teilkreisläufe zu übertragen. Die Lösung des Problems wird dadurch erschwert, daß mit dem üblichen indirekten Verfahren der Blutdruckmessung kaum richtige absolute Werte zu erhalten sind (*A. Müller*)<sup>3</sup>, wie man sie für den Seitenvergleich braucht.

Sofern die Seitendifferenzen des Blutdruckes in der genannten Häufigkeit gefunden werden, ist daher zu prüfen, wie weit sie methodisch bedingt sind. Wichtiger aber scheint es, zu untersuchen, ob sich mit einer verlässlichen Meßmethode Seitendifferenzen unter denjenigen Bedingungen nachweisen lassen, die für die Entstehung der Seitenunterschiede des Blutdruckes ursächlich in Anspruch genommen werden. Auf Grund der so gewonnenen experimentellen Ergebnisse ist dann eine allgemeine

\* Herrn Professor Dr. Richard Wagner zum 60. Geburtstag gewidmet,

Fassung der haemodynamischen Bedingungen anzustreben, unter denen in seitensymmetrischen Teilkreisläufen an korrespondierenden Stellen Druckdifferenzen auftreten können. Dieses Vorgehen erscheint uns zur Lösung der ungeklärten Frage nach Existenz und Bedeutung der Seitendifferenzen des arteriellen Blutdruckes erfolgversprechender, als der bisher ausnahmslos eingeschlagene Weg der statistischen Bearbeitung einer möglichst großen Zahl von z. T. unsicheren Meßwerten.

### Methodik

Echte Seitendifferenzen können infolge der physiologischen Schwankungen des arteriellen Blutdruckes (*R. Wagner u. Mitarbeiter*<sup>4, 5</sup>) nur durch streng gleichzeitige Messungen festgestellt werden. Wählt man die Methode von *Riva-Rocci-Korotkoff*, und mit diesem Verfahren sind fast ausnahmslos die für die Existenz der Seitendifferenzen sprechenden Befunde erhoben, so braucht man zwei Untersucher. Der Vergleich ihrer Meßergebnisse entscheidet über Gleichheit oder Ungleichheit des Blutdruckes auf beiden Seiten. Das führt zwangs-

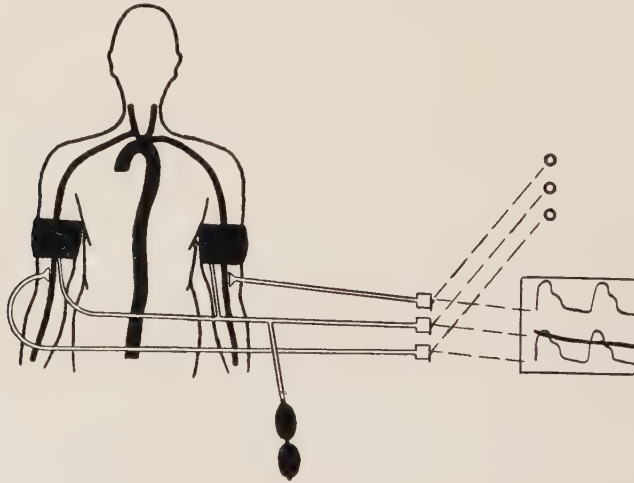


Abb. 1

läufig zu einem besonderen Hervortreten des subjektiven Fehlers, der nach unseren Erfahrungen auch bei sehr geübten Untersuchern erheblich sein kann. Verlässliche Ergebnisse wird man daher nur erhalten, wenn gleichzeitig gemessen und der subjektive Fehler vermieden wird. Das kann durch Anwenden einer graphischen Methode erreicht werden, welche erlaubt, die systolischen und diastolischen Druckkriterien beider Armarterien gleichzeitig zu registrieren.

Da eine Untersuchung der verschiedenen intermittierend messenden graphischen Verfahren uns gezeigt hat, daß die negative Zacke (*Frank und Wezler*<sup>6</sup>, *Wezler und Thauer*<sup>7</sup>, *Wezler*<sup>8</sup>) des Cubitalisphygmogrammes das verlässlichste Kriterium sowohl für den diastolischen als auch (allerdings mit geringerer Beständigkeit) für den systolischen Druck ist, wurden die Blutdruckmessungen in folgender Weise durchgeführt: Blutdruckmanschetten in gleicher Höhe an beiden genau gleichgelagerten Oberarmen. Verbindung beider Manschetten durch weite Schläuche untereinander. Symmetrische Verbindung des Gebläses und eines optischen Manometers mit dem Verbindungsschlauch beider Manschetten. Optische Registrierung des Sphygmogrammes der rechten und linken Art. cu-



bitalis in üblicher Weise. Eine schematische Skizze (Abb. 1) veranschaulicht die Anordnung. Der systolische Druck wurde durch das Auftreten, der diastolische durch das Verschwinden der negativen Zacke gemessen. Gleichzeitig wurden die Sphygmogramme der aa. subclaviae und radiales rechts und links registriert. Aus den Pulswellengeschwindigkeiten kann die Elastizität der proximal und distal vom Meßort gelegenen Arterienabschnitte bestimmt werden. Die Untersuchungen wurden im Oktober 1951 begonnen und im Frühjahr 1953 abgeschlossen.

### Versuchspersonen

Von insgesamt 458 gesunden Studenten und Studentinnen wurden diejenigen ausgewählt, bei denen nach *Riva-Rocci-Korotkoff* eine konstante Seitendifferenz festgestellt wurde oder fraglich erschien (12). Ferner wurden kreislaufgesunde Patienten der Medizinischen Universitätsklinik (Prof. M. Bürger) und der Medizinischen Universitätspoliklinik (Prof. F. Boenheim), bei denen klinisch (*Riva-Rocci-Korotkoff*) eine Seitendifferenz gefunden war (79) untersucht. Die graphische Blutdruckmessung erfolgte im Liegen nach einer Ruhezeit von ca. 15–20 Minuten unter möglichst stationären Bedingungen in störungsfreier Umgebung.

### Ergebnisse

Bei keinem der untersuchten kreislaufgesunden Probanden konnte die auskultatorisch ermittelte Seitendifferenz durch die graphische Blutdruckmessung verifiziert werden. Bei sinkendem Manschettendruck verschwand die negative Zacke stets in beiden Cubitalissphygmogrammen beim gleichen Manschettendruck. Dasselbe gilt für das Auftreten der negativen Zacke bei Erniedrigung des Manschettendruckes von übersystolischen Werten.

Die Pulswellengeschwindigkeit Subclavia-Cubitalis zeigte keine über den Meßfehler hinausgehenden Seitenunterschiede.

Nach unseren experimentellen Erfahrungen herrschen bei gesunden Versuchspersonen unter stationären Kreislaufbedingungen in den beiden arteriae brachiales der gleiche systolische und diastolische Druck, sowie übereinstimmende Pulswellengeschwindigkeit.

Da allen Betrachtungen über Seitendifferenzen die Vorstellung eines unterschiedlichen Strömungswiderstandes oder verschiedener Gefäßelastizität in den seitensymmetrischen Teilkreisläufen zu Grunde liegt, wurden an einem Arm entweder lokal peripher oder durch einseitige Beeinflussung der Gefäßinnervation Strömungswiderstand und Elastizität verändert und der Blutdruck unter diesen Bedingungen gemessen.

Es wurde daher die arteria brachialis auf einer Seite für ca. 10 Minuten vollständig komprimiert und der Blutdruck im Höhepunkt der reaktiven Hyperaemie gemessen. Wir nehmen an, daß die Widerstandsverminderung vorwiegend lokal peripher ausgelöst wird. Auch unter diesen Bedingungen eines seitenverschiedenen Strömungswiderstandes konnten Seitendifferenzen nicht festgestellt werden.

Aus einer größeren Zahl von Versuchen mit gleichem Resultat sei das folgende Beispiel wiedergegeben:

Tabelle 1

	P.W.G. m/Sek. Subclav.-Rad.	P <sub>s</sub> mm Hg	P <sub>d</sub> mm Hg	
Rechts	9,6	121	85	normal
Links	9,7	121	85	normal
Rechts	9,7	124	87	normal
Links	9,8	124	87	reaktive Hyperaemie
R <sub>5</sub> V <sub>12</sub> 14. I. 52 P.H. ♂ 32 Jahre				

Um Seitenunterschiede der Gefäßinnervation zu erreichen, wurden einseitige Novokainfiltrationen des Gangl. stellatum durchgeführt. Die Infiltration „sitzt“ erfahrungsgemäß verschieden gut. Dementsprechend erstreckt sich die nervöse Blockade auf mehr oder weniger ausgedehnte Abschnitte der Armarterie. Das Erfolgsgebiet der Injektion läßt sich aus den P.W.G.- und Hauttemperaturmessungen \* feststellen.

Ist ausschließlich die nervöse Gefäßversorgung des Unterarmes und der Hand blockiert, die der proximalen Gefäße dagegen unbeeinflusst, so las-

Tabelle 2

	P.W.G. Subcl.-Cub. m/Sek.		P.W.G. Subcl.-Rad. m/Sek.		P <sub>s</sub> mm Hg		P <sub>d</sub> mm Hg	
	vor Injektion	nach	vor Injektion	nach	vor Injektion	nach	vor Injektion	nach
rechts	7,2	7,2	9,0	7,3	135	132	90	90
links	7,2	7,3	9,0	9,1	135	132	90	90

R<sub>8</sub> V<sub>4</sub> 19. VIII. 52 Stellatumblockade re. E.B. ♂ 39 J. Horner +

Hauttemperatur im Zeitpunkt	Oberarm, Oben innen:	re = li ± 0,1°
der Blutdruckmessung	Unterarm, distal innen:	re > li + 2°

sen sich Seitendifferenzen des Blutdruckes in den aa. brachiales nicht nachweisen, wie die Tabelle 2 und Abbildung 2 zeigen.

Ergreift die Nervenblockade auch die zentralen Armgefäße, was an einem Absinken der P.W.G. Subclavia-Cubitalis und an einem Anstieg der Hauttemperatur des Oberarmes der injizierten Seite deutlich wird, so treten der Erwartung entsprechend Seitendifferenzen des Blutdruckes auf. Auch die von Bürger<sup>9</sup> angegebenen Seitendifferenzen des Blutdruckes bei (frischen) Myokardinfarkten dürften Gefäßnerveneinflüsse auf die

\* Gerät der Firma Hartmann und Braun, Frankfurt a. Main.

proximal der Meßstelle gelegenen Arterienstrecke zur Voraussetzung haben.

Eine Erniedrigung des peripheren Strömungswiderstandes in einem Teilkreislauf muß also durchaus nicht zu entsprechenden Druckänderungen in den zentralen, zuführenden Gefäßen führen. Wezler hat in anderem Zusammenhang schon darauf hingewiesen, daß in den zentralen Arterien eines Teilkreislaufes Bezirke lokal erniedrigten Druckes infolge Widerstandsverminderung nicht bestehen können. Tatsächlich setzen die gültigen Anschauungen von der Blutverteilung die weitgehende Druckkonstanz in den zentralen Bezirken der Teilkreisläufe bei wechselndem

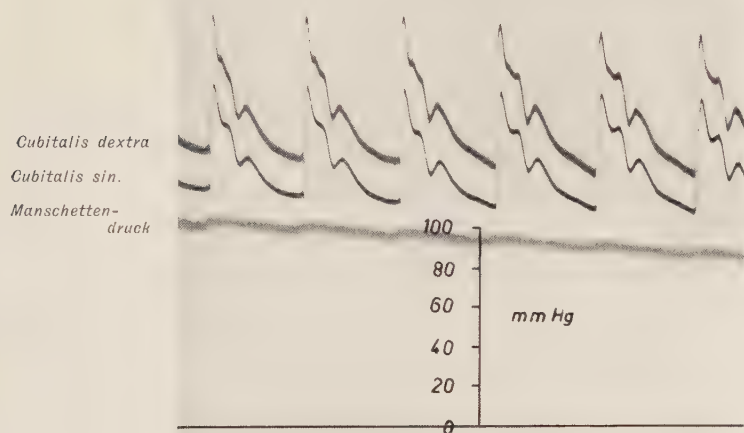


Abb. 2

Widerstand voraus. Die Stromstärke kann in einem Teilkreislauf bei Widerstandsverminderung ja nur dann wesentlich ansteigen, wenn der Druck im zentralen Ast des Teilkreislaufes annähernd gleich bleibt. Experimentelle Belege dafür finden sich bei Rein<sup>12</sup>.

Peripher vom Meßort auftretende Änderungen der Gefäßelastizität beeinflussen den diastolischen Blutdruck in der art. brachialis nach Pae-risch und Kawakieff<sup>10</sup> nicht. Die Bedeutung der Gefäßelastizität scheint, worauf E. Wetterer aufmerksam machte, in der systolischen Drucküberhöhung durch reflektierte Wellen zu liegen. Diese Einflüsse lassen sich als Ursache möglicher systolischer Seitendifferenzen nicht ausschließen, wenn wir auch im tatsächlichen Versuch die Druckunterschiede nicht beobachtet haben. Im übrigen sind die überhöhten systolischen Druckspitzen bekanntlich von nicht sehr großem haemodynamischen Interesse, denn wenn man die Druckkurve über die Pulsdauer integriert, so wird der Mitteldruck durch die überhöhten systolischen Spitzen wegen ihrer kurzen Dauer kaum wesentlich beeinflusst.



Beim systolischen Druck ist zu bedenken, daß die Elastizität der zentralen Armgefäße von Bedeutung für den Staubüberdruck ist. In unseren P.W.G.-Messungen konnten wir Seitenunterschiede der Laufzeit Subclavia-Cubitalis bei Gesunden unter stationären Bedingungen nicht finden. Bei den zentraleren Gefäßen erscheinen uns Seitenunterschiede der Elastizität normalerweise noch sehr viel unwahrscheinlicher. Es handelt sich ja vorwiegend um Arterien vom elastischen Typ, die in kurzer Verbindung mit der Aorta stehen und man geht gewiß nicht fehl in der Annahme, daß auf einer so relativ zentralen Gefäßstrecke eines Teilkreislaufes, wie Carotis-Subclavia sie vom Aortenbogen bis zur Schlüsselbeingrube für den Armkreislauf darstellen: weniger die Elastizität den Blutdruck, als vielmehr der Blutdruck die Elastizität bestimmt.

Konstante, reproduzierbare Seitendifferenzen in den art. brachiales unter stationären Kreislaufverhältnissen konnten — abgesehen von der Nervenblockade der proximalen Gefäße — nur bei Kranken, die einseitige Gefäßveränderungen (Aneurysmen) resp. Strömungsbehinderung durch Gefäßkompression u. a. zwischen Meßort und Subclavia aufwiesen, festgestellt werden. Da diese Versuche vorwiegend klinisches Interesse haben und ihr Ergebnis durchaus der Erwartung entspricht, verzichten wir auf ihre Wiedergabe.

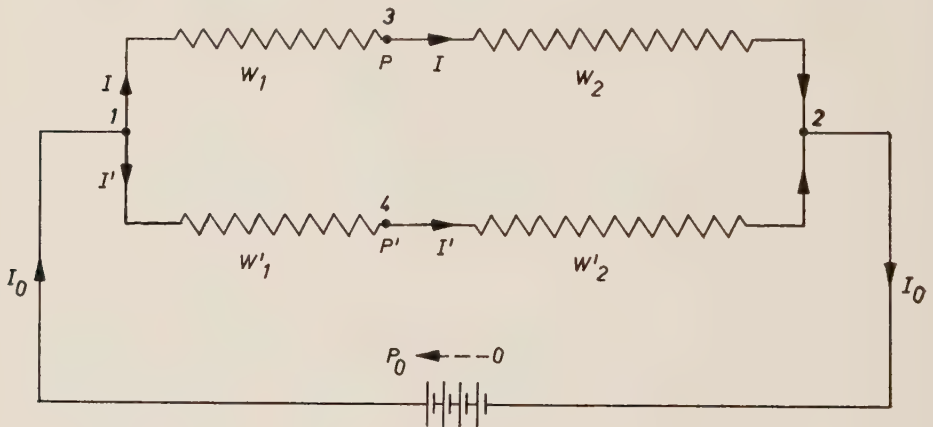


Abb. 3

Unsere Versuche haben uns zu der Ansicht geführt, daß Strömungswiderstands- und Elastizitätsänderungen innerhalb physiologischer Grenzen distal der Meßstelle für den indirekt gemessenen Blutdruck in der Brachialis belanglos sind. Konstante, reproduzierbare Seitendifferenzen sind nur bei Widerstands- und Elastizitätsunterschieden der zentral vom Meßort gelegenen Arterienabschnitte nachweisbar. Nach unseren Messungen treten bei Gesunden unter stationären Bedingungen derartige Unterschiede in den Arterien nicht auf.

Die hier mitgeteilten experimentellen Ergebnisse und die aus ihnen gezogenen Schlußfolgerungen erlauben jedoch noch keine allgemeingültige

Antwort auf die Frage nach den haemodynamischen Bedingungen, unter denen Druckunterschiede in seitensymmetrischen Teilkreisläufen auftreten können. Sie stellen einen durch die Versuchsbedingungen definierten Spezialfall dar. Er ist bestimmt durch den Meßort und es werden stationäre Kreislaufverhältnisse und physiologische Änderungen der Elastizität und des Strömungswiderstandes vorausgesetzt. Vor allem ist natürlich auch die Frage nach dem Einfluß der distal von der Meßstelle gelegenen Widerstände auf den Druck nur empirisch und nicht allgemein beantwortet.

Eine allgemeingültigere Beantwortung der Frage nach Druckunterschieden in seitensymmetrischen Teilkreisläufen läßt sich jedoch durch ein elektrisches Analogiemodell (*Landes*)<sup>11</sup> nach Art der Abbildung 3 geben.

$J_0$  ist dabei die gesamte Stromstärke,  $P_0$  der mittlere Blutdruck, den das Herz erzeugt,  $W_1$  der Widerstand, den die zuführende Arterie von der Aortenwurzel bis zum Meßort (*Arteria brachialis*) der Blutströmung entgegengesetzt,  $W_2$  der Gesamtwiderstand der Strömung in einem Arm vom Meßort bis zur Einmündung in die Cava sup.,  $W_1'$  und  $W_2'$  stellen die entsprechenden Widerstände des anderen Armes dar,  $J$  die Blutstromstärke in einem Arm,  $J'$  die im anderen Arm,  $P$  der mittlere Blutdruck an der einen Registrierstelle,  $P'$  an der anderen.

Die fragliche Seitendifferenz des Mitteldruckes liegt zwischen den Punkten 3 und 4 und beträgt

$$P' - P = J \cdot W_1 - J' \cdot W_1' \quad (1)$$

und auch

$$P' - P = J' \cdot W_2' - J \cdot W_2 \quad (2)$$

Aus (1) bzw. (2) kann folgendes entnommen werden:

1. Ist  $W_1, W_1' = 0$ , so kann keine Seitendifferenz auftreten.
2. Dasselbe gilt für  $W_2, W_2' = 0$ , doch ist dieser Fall praktisch nicht realisierbar.
3. Ist sowohl  $W_1 = W_1'$  als auch  $W_2 = W_2'$ , so kann keine Seitendifferenz existieren.
4. a)  $W_1 = W_1'; W_2 \neq W_2'$ .

Nach Gleichung (1) ist

$$P' - P = W_1 (J - J') = W_1 \cdot J \cdot \left( 1 - \frac{W_1 + W_2}{W_1 + W_2'} \right) \quad (3)$$

Die Seitendifferenz  $P' - P$  ist positiv, d. h. der Blutdruck im Punkt 4 größer als im Punkt 3, wenn  $W_2 < W_2'$ , andernfalls negativ. Der höhere Blutdruck wird an dem Arm gemessen, dessen Kapillarwiderstand größer ist. Die Differenz ist jedoch so geringfügig, daß sie sich praktisch nicht messen läßt. Der Bruch in der Klammer ist von 1 sehr wenig verschieden, da  $W_2$  und  $W_2'$  große Zahlen sind, die sich in ihrem Betrag beträchtlich unterscheiden können, ohne daß ihr Verhältnis merklich von 1 abweicht. Zudem wird die sehr kleine Zahl

$$1 - \frac{W_1 + W_2}{W_1' + W_2'}$$

mit der kleinen Zahl  $W_1$  multipliziert.

$$\text{b) } W_1 \neq W_1'; W_2 = W_2'.$$

Nach Gleichung (2) ist:

$$P' - P = W_2 \cdot (J' - J) = W_2 \cdot J \cdot \left( \frac{W_1 + W_2}{W_1' + W_2} - 1 \right) \quad (4)$$

Hier kann eine meßbare Seitendifferenz auftreten, da der Bruch in der Klammer zwar ebenfalls sehr nahe an 1 liegt, die sehr kleine Zahl

$$\frac{W_1 + W_2}{W_1' + W_2} - 1$$

jedoch mit der großen Zahl  $W_2$  multipliziert wird. Die gemessene Seitendifferenz fällt umso größer aus, je mehr sich  $W_1$  von  $W_1'$  unterscheidet und je größer der beiderseitig gleiche Kapillarwiderstand wird. Der Druck ist auf der Seite größer, auf der der kleinere Widerstandsabfall von der Aortenwurzel bis zur Registrierstelle stattfindet. Dies sind die Bedingungen, unter denen Seitendifferenzen in unseren Versuchen nachgewiesen wurden.

Untersucht man den Einfluß weiterer parallel geschalteter Teilkreisläufe, so muß das vereinfachte schematische Schaltbild der Abb. 3 entsprechend ergänzt werden. Die Durchrechnung ergibt, daß die Gleichungen ihre Richtigkeit behalten. Die oben berechneten Seitendifferenzen bleiben vom Einschalten weiterer paralleler Teilkreisläufe unberührt, sofern Widerstände und Stromstärken in den untersuchten Teilkreisläufen unabhängig vom übrigen Kreislauf sind. Als allgemeine Lösung für die Seitendifferenzen unter den Bedingungen

$$W_1 \neq W_1' \neq 0; W_2 \neq W_2' \neq 0; W_1, W_1' \ll W_2, W_2'$$



ergibt sich

$$P' - P = J \cdot \left( W_1 - W_1' \frac{W_2}{W_2'} \right) \quad (5)$$

Man kann bei den besprochenen haemodynamischen Ergebnissen, da es sich um biologische Verhältnisse handelt, von Regulationsvorgängen nicht absehen. Nun sind die biologischen Regulationen nach *R. Wagner*<sup>14</sup> durch ein Einpendeln in die neue Ruhelage ausgezeichnet. Flüchtige Blutdruckschwankungen sind daher auch in den Teilkreisläufen bei Widerstandsänderungen prinzipiell nicht auszuschließen. Derartige Seitendifferenzen scheinen, falls sie reell sind, vor allem durch ihre Inkonstanz und Flüchtigkeit charakterisiert zu sein<sup>13</sup>. Da sie nicht reproduzierbar sind, ist ihre klinische Bedeutung gering. Eine unter stationären Bedingungen auftretende, reproduzierbare Seitendifferenz ist dagegen immer ein Hinweis auf einen Gefäßprozeß proximal vom Meßort. Die klinische Bedeutung der Seitendifferenzen hängt daher auch nicht von ihrer Größe, sondern vielmehr von ihrer Reproduzierbarkeit ab. Man wird bei Gesunden umso weniger Seitendifferenzen finden, je besser bei der Untersuchung stationäre Bedingungen erfüllt sind. Die möglichen flüchtigen Seitendifferenzen sind vor allem von Interesse in Hinblick auf die von *R. Wagner*<sup>14</sup> entwickelten Anschauungen von den biologischen Regulationen als Reglermechanismen. Die Voraussetzungen ihrer Untersuchung am Menschen sind von *R. Wagner* durch die fortlaufende Blutdruckschreibung<sup>4</sup> und eine Differenzkapsel<sup>15</sup> zur direkten Aufschrift von Druckunterschieden geschaffen worden.

#### Zusammenfassung

1. Reproduzierbare Unterschiede des mit einem Manschettenverfahren gemessenen Blutdruckes in der rechten und linken Arteria brachialis können unter stationären Bedingungen beim Gesunden nur als Folge einseitiger Widerstandsänderungen der zentral von der Meßstelle gelegenen Arterienstrecken auftreten. Distale Widerstandsänderungen sind für die Blutdruckhöhe belanglos. Die Wahrscheinlichkeit von Seitendifferenzen des arteriellen Druckes zweier symmetrischer Teilkreisläufe wird um so größer, je weiter distal gemessen wird.

2. Da Widerstand und Elastizität der zentralen Armarterien normalerweise seitengleich sind, treten beim Gesunden unter stationären Kreislaufverhältnissen keine Seitendifferenzen des Brachialisdruckes auf. Die z. T. mit großer Häufigkeit gefundenen Seitendifferenzen sind überwiegend methodisch bedingt und lassen sich bei streng gleichzeitiger, graphischer Blutdruckmessung nicht verifizieren. Soweit sie reell sind, fallen sie unter Abschnitt 5 dieser Zusammenfassung.

3. Konstante, reproduzierbare und unter stationären Verhältnissen auftretende Seitendifferenzen sind ein Zeichen für (pathologische) Widerstandsunterschiede im Bereich der Subclavia-Axillaris-Brachialis einer Seite. Klinische Bedeutung gewinnen Seitendifferenzen nicht durch ihre Größe, sondern durch ihre Reproduzierbarkeit.

4. Die allgemeinen Bedingungen, unter denen in seitensymmetrischen Kreisläufen an korrespondierenden Stellen Druckunterschiede auftreten können, werden an Hand von elektrischen Analogiemodellen dargelegt.

5. Existenz und Ablauf flüchtiger und inkonstanter Seitendifferenzen, die als Ausdruck von Regulationsvorgängen auftreten könnten, können nur mit einer fortlaufenden und proportionalen Druckregistrierung geprüft werden.

Diese Ergebnisse wurden durch graphische Blutdruckmessung und gleichzeitige Pulswellengeschwindigkeitsbestimmungen an unbeeinflussten Gesunden, bei einseitiger reaktiver Hyperaemie und nach einseitiger Stellatumblockade erhalten.

#### Summary

Experimental investigations and quantitative formulation of the conditions under which differences of pressure take place in corresponding points of laterosymmetric portions of circulation. Differences in pressure of the brachial arteries were merely observed, proximal of the measuring point, in cases of (pathological) differences of resistance.

#### Résumé

Etude expérimentale et indication quantitative des conditions sous lesquelles des différences de pression peuvent se produire dans des lieux correspondants des parties latérosymétriques de la circulation. Nous avons observés des différences de pression dans les artères brachiales, proximal du lieu de mesurage, seulement lors de différences de résistance (pathologiques).

#### Schrifttum

- 1 Beckmann, Zschr. ges. inn. Med. **6** (1951): 741 — 2 ders., Dtsch. Med. Wschr. **78** (1953): 218 — 3 Müller, A., Bull. Schweiz. Akad. Wiss. **7** (1951): 402 — 4 Wagner, R., Ergebn. fortl. Blutdruckschreibung am Menschen. Leipzig 1942 — 5 Bauereisen, E., Arch. Kreislaufforsch. **14** (1948): 306 — Pflügers Arch. **257** (1953): 108 — 6 Frank und Wezler, Zschr. Biol. **91** (1931): 439 — 7 Wezler und Thauer, Zschr. exper. Med. **108** (1940): 377 — 8 Wezler, Verh. Deutsch. Ges. Kreislaufforsch. 15. Tg. Referate. 1943 — 9 Bürger: Patholog. Physiologie, Leipzig 1953 — 10 Paerisch und Kawaklieff, Wiss. Zschr. Univers. Leipzig Math.-nat. Reihe 1952/53, 267 — 11 Landes, Zschr. Biol. **101** (1942): 1 — 12 Rein, Erg. Physiol. **32** (1931): 28 — 13 Beckmann, Zschr. Kreislaufforsch. **41**, 1952 — 14 Wagner, R., Naturw. **37** (1950): 130 — 15 Bauereisen, E., H. Busse u. R. Wagner, Pflügers Arch. **251** (1949): 645.

*Aus dem Physiologischen Institut der Universität Wien  
(Vorstand: Prof. Dr. G. Schubert)*

## **Das photopische Flimmer-Elektroretinogramm des Menschen**

*Von H. Bornschein und G. Schubert*

Mit 5 Abbildungen

Eingegangen am 20. Juli 1953

Das durch einzelne Lichtreize ausgelöste Elektroretinogramm (ERG) des Menschen wurde in den letzten Jahren in einer Reihe von unabhängigen Untersuchungen einer eingehenden Analyse unterzogen. Die Ergebnisse können dahingehend zusammengefaßt werden, daß sowohl der negativen als auch der positiven Eintrittsschwankung des menschlichen ERG skotopische und photopische Komponenten zugrunde liegen, die unter bestimmten Versuchsbedingungen isoliert werden können. Wenn auch das ERG auf Grund aller bisher bekannten Befunde als einfache Summe dieser Komponenten gedeutet werden kann, so ist dennoch zu erwarten, daß diese Auffassung bei Verbesserung der Technik noch manche Erweiterung erfahren wird. Von besonderem Interesse ist in diesem Zusammenhang die Frage, inwieweit die von *Dodt*<sup>9, 10</sup> bei Verwendung intermittierender Lichtreize beobachteten komplexen Verlaufsformen des ERG aus einer einfachen Interferenz bekannter Komponenten gedeutet werden können.

### *Methodik*

Die Untersuchung wurde bei drei normalen und einer kongenital hemeralopen Vp. durchgeführt (männlich, Alter 19—26 Jahre). Die Potentiale wurden in allen Fällen vom rechten Auge nach Vorbehandlung mit Homatropin und Pantocain abgeleitet, wobei als differente Elektrode die von *Karpe*<sup>15</sup> angegebene Haftglaselektrode diente. Hinsichtlich aller Einzelheiten über Verstärkung und Registrierung wird auf eine frühere Veröffentlichung verwiesen (*Schubert* und *Bornschein*<sup>22</sup>). Das kreisrunde Reizfeld besaß einen Durchmesser von 8° und eine Leuchtdichte von 140.000 asb (weißes Licht). Durch Zwischenschaltung eines Photoverschlusses und einer Sektorenscheibe konnten Einzelreize und Flimmerreize erzeugt werden, wobei im letzteren Fall das Hell-Dunkel-Verhältnis stets 1:1 betrug. Da kein Linsensystem verwendet wurde, beanspruchte die Freigabe bzw. Verdeckung des Reizfeldes durch die rotierende Sektorenscheibe eine



gewisse Zeit, die sich aus Reizfelddurchmesser sowie Radius und Tourenzahl der Sektorenscheibe ergab und bei niedrigen Tourenzahlen ein Einschleichen bzw. Ausschleichen des Reizes bewirkte. Mittels Photoelement und zweitem Registriersystem wurden Frequenz und Anstiegssteilheit der Flimmerreize kontrolliert. Dabei wurde festgestellt, daß die Anstiegszeit bei allen Reizfrequenzen 7,5 % der Periodenlänge betrug. Wie eine Abb. von *Dodt*<sup>10</sup> zeigt, besitzen auch seine Lichtreize keine strenge Rechteckform, sodaß die Ergebnisse in dieser Hinsicht direkt vergleichbar sind. Die Aufnahmen wurden bei voller Adaptation an das Flimmerlicht bzw. in den Fällen, wo das Einschalten des Flimmerlichtes oder Einzelreize registriert wurden, nach etwa 1 min. Dunkeladaptation durchgeführt. Zur Auswertung kamen insgesamt 232 Aufnahmen.

### Ergebnisse

Abb. 1 zeigt den Verlauf des menschlichen ERG bei beginnender Dunkeladaptation und Einzelreizen hoher Intensität, wobei einem normalen ERG das ERG der kongenital hemeralopen Vp. gegenübergestellt ist. Letz-

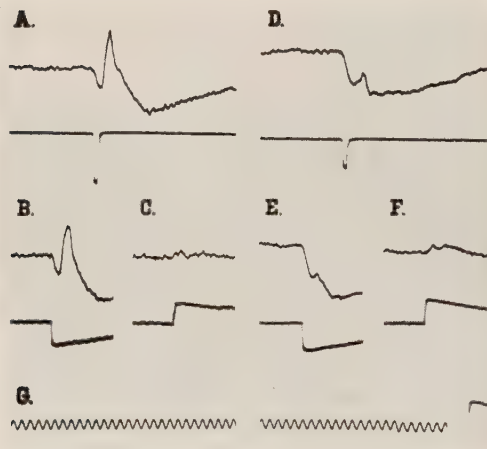


Abb. 1. ERG einer normalen Vp. (A, B, C) und einer kongenital hemeralopen Vp. (D, E, F) bei verschiedenen langen Einzelreizen.

A und D: Reizdauer 25 msec

B und E: On-Effekt bei 1 sec Reizdauer

C und F: Off-Effekt bei 1 sec Reizdauer

G: Eichung (Zeit: 50 Hz, Spannung: 0,2 mV)

Reizmarkierung:  $\square$  Belichtung,  $\square$  Verdunkelung  
Reizintensität: 140 000 asb; 1' Dunkeladaptation.

teres besteht ausschließlich aus der a-Welle und einer kleinen positiven Zacke, die der x-Welle des Normalen entspricht, während die im normalen skotopischen ERG dominierende b-Welle unter allen Umständen fehlt. Nach längeren Lichtreizen ist sowohl im normalen ERG als auch im ERG des Hemeralopen ein eben angedeuteter off-Effekt nachweisbar (Abb. 1 C u. F).

Bei Verwendung intermittierender Lichtreize ändert sich der Verlauf des ERG in charakteristischer Weise mit der Flimmerfrequenz, wobei zunächst die Verhältnisse beim Normalen besprochen seien (Abb. 2, links). Bei

niedrigen Reizfrequenzen zeigt sich das Flimmer-ERG als einfache Serie von Einzel-ERG, die infolge Adaptation an das Flimmerlicht ausgesprochen photopischen Charakter besitzen und daher nur aus a- und x-Welle bestehen. Bei ansteigender Reizfrequenz tritt nach der x-Welle eine kleine positive Zacke immer deutlicher hervor, die zeitlich der Verdunkelung entspricht und immer näher an die x-Welle heranrückt. Ihre stärkste Ausprägung erreicht sie, wenn die Dunkelphase knapp vor dem Ende der x-Welle beginnt, was bei einer Reizfrequenz von etwa 10/sec

der Fall ist (siehe Abb. 2), während sie bei weiterer Verkürzung der Perioden nicht mehr von der x-Welle getrennt werden kann.

Neben dieser Komponente ist ein weiterer Umstand für die komplexe Form des Flimmer-ERG verantwortlich. Bei niedriger Reizfrequenz folgt der x-Welle jeweils ein langsamer positiver Anstieg, der durch die a-Welle der nächsten Hellphase beendet wird. Mit der Reizfrequenz nimmt auch die Steilheit dieses Anstiegs zu, wobei durch die folgende a-Welle eine

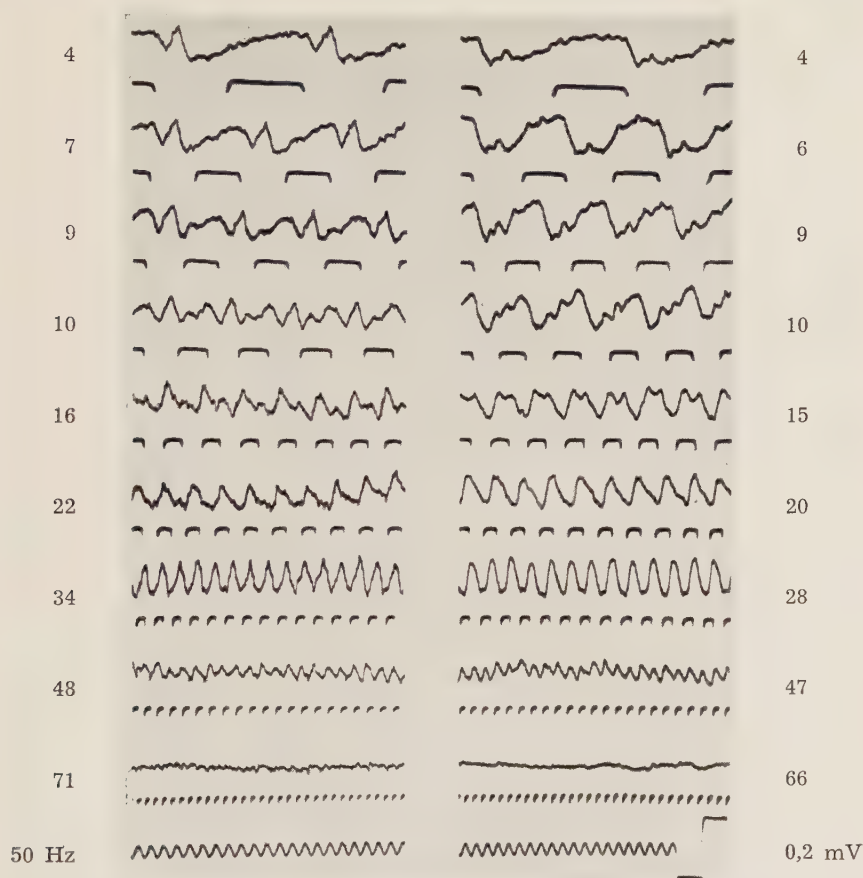


Abb. 2. Flimmer-ERG einer normalen Vp. (links) und einer kongenital hemeralopen Vp. (rechts). Die Zahlen bezeichnen die Reizfrequenz (Reize/sec).

Unten Zeit- und Spannungseichung (50 Hz, 0,2 mV).

Reizmarkierung: Belichtung durch Unterbrechung markiert.

Intensität des Einzelreizes: 140 000 asb; Adaptation an das Flimmerlicht.

positive Schwankung vorgetäuscht werden kann. Daß es sich nicht um eine solche handelt, konnte in einer später zu beschreibenden Versuchsserie nachgewiesen werden. Immerhin bewirkt dieser Umstand, daß bei Reizfrequenzen um 10/sec das verwirrende Bild eines dreigipfeligen ERG entsteht (siehe Abb. 2). Durch Erhöhung der Reizfrequenz wird der be-

schriebene positive Anstieg immer mehr verkürzt, bis schließlich bei Frequenzen um 30/sec das ERG das Bild einer einfachen Schwingung bietet (siehe Abb. 2). Weitere Frequenzerhöhung ändert dann die Form des ERG nicht mehr, sondern verursacht lediglich eine fortschreitende Abnahme der Amplitude. Die Frequenz, bei welcher die einzelnen Schwankungen eben im Störpegel verschwinden („ERG-Fusionsfrequenz“), lag für die verwendete Reizintensität (140.000 asb) bei den drei normalen Vpn. zwischen 56/sec und 62/sec.

Das Flimmer-ERG des Hemeralopen (Abb. 2, rechts) entsprach in qualitativer Hinsicht vollkommen dem normalen ERG. Ein Unterschied zeigte sich nur insofern, als die x-Welle wesentlich kleiner, die a-Welle hingegen etwas größer war als die entsprechenden Schwankungen beim Normalen. Besonders hervorgehoben sei, daß die ERG-Fusionsfrequenz des Hemeralopen bei 60/sec lag und sich daher mit den Werten der normalen Vpn. deckte.

Zum Zwecke einer weiteren Analyse wurde das Flimmerlicht während der Aufnahme unterbrochen. Die hierbei beobachteten Effekte lagen zwar in der Größenordnung der unvermeidlichen Irregularitäten der Basislinie („biologischer Störpegel“), konnten aber durch eine entsprechend große Zahl derartiger Aufnahmen (123) verifiziert werden, von denen in Abb. 3 einige Beispiele dargestellt sind. Zur Trennung von on- und off-Komponenten des komplexen dreigipfeligen Flimmer-ERG wurde bei Frequenzen um 10/sec das Flimmern in Hell- bzw. Dunkelphase unter-

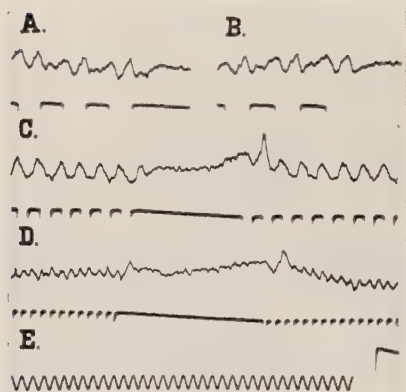


Abb. 3. Flimmer-ERG einer normalen Vp.  
A: 11/sec, Flimmern mit Dunkelphase beendet  
B: 11/sec, Flimmern mit Hellphase beendet  
C: 26/sec, kurze Dunkelpause (etwa 0,2 sec) eingeschaltet  
D: Wie C, aber bei 56/sec  
E: Zeit- und Spannungseichung (50 Hz, 0,2 mV)  
Reizdaten wie bei Abb. 2.

brochen (Abb. 3 A u. B). Dabei ergab sich, daß die kleine positive Zacke nach der x-Welle einen echten off-Effekt darstellt, während der folgende positive Anstieg einer einfachen Rückkehr zur Basislinie entspricht. Wird bei einer Flimmerfrequenz von 25–30/sec die Reizung kurz unterbrochen (Abb. 3 C), so endet die Schwingung des ERG in dem Moment, in welchem der nächste fällige Lichtblitz einsetzen sollte. Statt eines weiteren Absinkens erfolgt Richtungswechsel und Anstieg zu der wieder in Höhe der positiven Spitzen liegenden Basislinie. Der Effekt demonstriert den Anteil der a-Welle an dem nur scheinbar einfachen Schwingungsbild. Während die a-Welle in diesem Fall offenbar additiv an der Gesamtamplitude beteiligt ist, ist dies bei Reizfrequenzen um 50/sec keineswegs der Fall. Hier ist die letzte positive Schwankung nach Unterbrechung des Flimmerlichtes stets wesentlich größer als die vorhergehenden Schwankungen (Abb. 3 D).



Da ihr Anstieg mit dem nächsten fälligen (aber ausbleibenden) Lichtreiz zeitlich zusammenfällt, ist ihre abweichende Größe dem Ausbleiben einer in dieser Phase subtraktiv wirkenden a-Welle zuzuschreiben. Inwieweit die positive Schwankung bei diesen Reizfrequenzen x-Welle oder off-Effekt darstellt, konnte mit den zur Verfügung stehenden Methoden nicht entschieden werden.

Wie Abb. 3 C und D ferner zeigt, setzt die Aktivität nach einer kurzen Reizunterbrechung mit einem normalen photopischen Einzel-ERG ein, aus welchem sich dann allmählich ein konstantes Schwingungsbild entwickelt. Ähnlich liegen die Verhältnisse, wenn die Einschaltung des Flim-

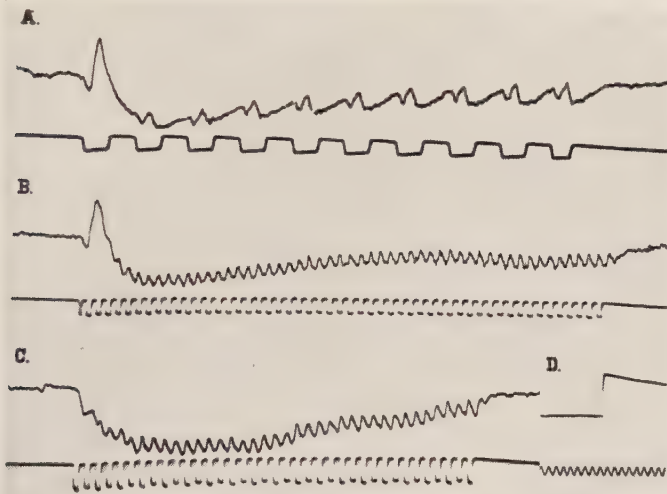


Abb. 4. ERG bei zeitlich begrenzter Darbietung des Flimmerlichts.  
 A: Normale Vp., 7/sec  
 B: Normale Vp., 38/sec  
 C: Hemeralope Vp., 35/sec  
 D: Eichung (0,2 mV, 50 Hz)  
 Reizintensität: 140 000 asb; 1' Dunkeladaptation.

merlichts nach kurzer Dunkeladaptation erfolgt (Abb. 4). Unabhängig von der Reizfrequenz beginnt das ERG mit einem Potentialbild, wie es auch der erste Lichtreiz allein erzeugen würde. Erst während der charakteristischen negativen Nachschwankung gewinnen die folgenden Lichtreize Einfluß.

Schließlich sei ausdrücklich hervorgehoben, daß es weder beim Normalen noch beim Hemeralopen gelang, durch intermittierende Lichtreize eine nachweisbare Vergrößerung der a-Welle zu erzeugen. Hingegen wurde bei Flimmerfrequenzen unter 3/sec eine auffallende Abnahme der Gesamtamplitude des ERG beobachtet (Abb. 5 A u. B). Da als Ursache sowohl Adaptationseinflüsse (relativ lange Hellphase) als auch solche akkomodativer Natur (apparativ bedingtes Einschleichen) in Frage kamen, wurden zur Ausschaltung der erstgenannten Faktoren Versuche mit Einzelreizen

verschiedener Steilheit durchgeführt. Dabei zeigte sich, daß die a-Welle durch Verzögerung des Reizanstieges eher unterdrückt werden kann als die positive Schwankung (Abb. 5 C u. D). Dieser Befund stellt allerdings keinen Beweis für einen tatsächlichen Akkomodationsunterschied dar, da

die Größe der a-Welle nicht die Größe der zugrundeliegenden negativen Komponente anzeigt, sondern sich aus deren Steilheit und der Latenz der b-Welle ergibt.

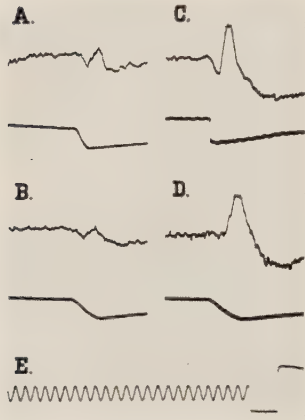


Abb. 5. ERG einer normalen Vp. bei verschiedener Steilheit des Reizanstieges.

- A: Ausschnitt aus einem Flimmer-ERG bei 3/sec (Anstiegszeit 24 msec)  
 B: Wie A, bei 1,3/sec (Anstiegszeit 57 msec)  
 C: Einzelreiz mit kurzer Anstiegszeit ( $< 4$  msec)  
 D: Einzelreiz mit langer Anstiegszeit (66 msec)  
 E: Eichung (50 Hz, 0,2 mV).

### Besprechung der Ergebnisse

Bereits in den Anfängen der Elektoretinographie am Menschen wurden intermittierende Lichtreize verwendet (Sachs<sup>20</sup>), wobei das Interesse vor allem einer objektiven Bestimmung ihrer Verschmelzungsfrequenz galt. Allerdings mußten schon Cooper, Creed und Granit<sup>8</sup> feststellen, daß die subjektiv ermittelte Verschmelzungsfrequenz stets weit über jener Frequenz lag, bei welcher die einzelnen Wellen des ERG eben verschwanden. Zu gleichen Ergebnissen kamen Bernhard<sup>4</sup> und in jüngster Zeit Monnier und Babel<sup>16</sup>. Die letztgenannten Verfasser schließen sich bei der Besprechung dieser Diskrepanz der Ansicht von Granit<sup>14</sup> an, wonach die ERG-Fusion nur der Verschmelzung der Stäbchenaktivität entspricht, wäh-

rend die subjektive Verschmelzung durch die Zapfen bestimmt wird, deren Fusionsfrequenz wesentlich höher liegt. Allen bisher erwähnten Untersuchungen ist gemeinsam, daß nur Lichtreize mittlerer Intensität verwendet wurden, deren ERG-Fusionsfrequenz meist bei 20/sec lag und 30/sec niemals überschritt. Ähnliche Werte (25–30/sec) werden auch von Müller-Limmroth und Andrée<sup>19</sup> angegeben. In der Zwischenzeit konnten nun Euzière, Passouant und Cazaban<sup>13</sup> sowie Dodt<sup>9</sup> in unabhängigen Untersuchungen zeigen, daß bei Verwendung höherer Reizintensitäten die ERG-Fusionsfrequenz über 50/sec steigt, wobei verschiedene Flimmerfrequenzen durch bestimmte ERG-Formen charakterisiert sind. So beschreiben Euzière u. Mitarb. das ERG bei 12–16/sec als „Rythme biplex“, bei 22–28/sec als „Rythme sinusoidal“. Leider wird der Wert ihrer Untersuchungen durch den Umstand stark beeinträchtigt, daß infolge offensichtlich falscher Polung sämtliche Schwankungen falsch bezeichnet sind. Dodt<sup>9, 19</sup> beschreibt die durch Frequenzerhöhung verursachten Änderungen im Flimmer-ERG als fortschreitenden Schwund der b-Welle bei gleichzeitiger Vergrößerung von a-Welle und off-Effekt. Er betrachtet daher die Anwendung intermittierender Lichtreize als Mittel der Wahl, um einen

hemmenden Einfluß der Stäbchenfunktion (b-Welle) auf die Zapfenfunktion (a-Welle, off-Effekt) zu beseitigen und so eine „Zapfen-Elektroretinographie“ zu ermöglichen. Nun haben, wie bereits eingangs erwähnt, die Ansichten über die funktionelle Zuordnung der einzelnen Schwankungen des menschlichen ERG in jüngster Zeit eine wesentliche Wandlung erfahren.

Hier ist vor allem die erstmals von *Motokawa* und *Mita*<sup>17</sup> mittels langwelliger Lichtreize von der b-Welle abgetrennte rasche positive Schwankung (x-Welle) zu nennen. Wie Untersuchungen bei verschiedenen klassischen Lichtsinn- und Farbensinnstörungen gezeigt haben<sup>7, 22, 23</sup>, steht diese Schwankung in ähnlicher Weise unter der Dominanz des Zapfenapparates wie die b-Welle unter jener des Stäbchenapparates. Die Existenz der x-Welle wurde neuerdings auch von *Armington*<sup>1</sup> bestätigt, der sie zwar auf Grund ihrer spektralen Empfindlichkeitskurve als Ausdruck eines spezifischen photopischen Rot-Mechanismus bezeichnet, aber ausdrücklich auf die Möglichkeit hinweist, daß sie im übrigen Teil des Spektrums durch die skotopische b-Welle überlagert und dadurch verdeckt wird. Ebenso wurde von *Armington*<sup>2</sup> die erstmals von *Schubert* und *Bornschein*<sup>22</sup> beobachtete Isolierung der x-Welle bei kongenitaler Hemeralopie bestätigt. Warum *Müller-Limmroth*<sup>18</sup> der Nachweis der x-Welle nicht gelang, was ihn zu der Annahme veranlaßt, daß es sich um ein Artefakt handle, bleibt wegen der vom Autor nicht angegebenen Reizbedingungen eine offene Frage. Hinsichtlich der a-Welle konnten *Armington*, *Johnson* und *Riggs*<sup>3</sup> nachweisen, daß ihr eine photopische und eine skotopische Komponente zugrunde liegt, womit die auch von *Schubert*<sup>21</sup> angenommene Doppelnatur der a-Welle ihre Bestätigung fand. Schließlich konnte *Bornschein*<sup>6</sup> im Adaptationsverlauf der negativen und der positiven Schwankung einen Knick feststellen, der für eine Überlagerung photopischer und skotopischer Komponenten spricht. Auf Grund ähnlicher Befunde kommt *Best*<sup>5</sup> in einer unabhängigen Untersuchung zu der Annahme, daß Stäbchen und Zapfen in gleicher Weise an a- und b-Welle beteiligt sind, ohne eigene Komponenten zu bilden.

Wie in der vorliegenden Untersuchung gezeigt wurde, können die wechselnden Verlaufsformen des Flimmer-ERG teilweise aus einer einfachen Interferenz der photopischen a- und x-Welle gedeutet werden. Die Unterdrückung der skotopischen Komponenten, vor allem der b-Welle, erscheint dabei durch die Adaptation an das intensive Flimmerlicht genügend erklärt, ohne daß mit *Dodt*<sup>10</sup> eine Anhäufung von „postexcitatory inhibition“ nach Art der *Wedensky*-Hemmung angenommen werden müßte. Zu dieser Annahme ist umso weniger Anlaß vorhanden, als die von *Dodt* beschriebene Vergrößerung der a-Welle durch wiederholte Lichtreize nicht bestätigt werden konnte. Die relativ große Amplitude des „sinusförmigen“ Flimmer-ERG bei 25—30/sec erwies sich als Summationseffekt negativer und positiver Wellen, während die Kleinheit der a-Welle bei niedrigen Flimmerfrequenzen durch Einschleichen bedingt war, ein Faktor, der auch bei *Dodt* vorlag, wie die Reizmarken in seinen Aufnahmen zeigen. Nach Versuchen mit unterbrochenem Flimmerlicht stellt der von *Dodt* als echter off-Effekt aufgefaßte Anstieg nach der x-Welle eine einfache Rückkehr zur Basislinie dar und ist daher eher als Ausdruck eines Ausgleichsvorgangs zu betrachten. Hingegen konnte bei bestimmten Frequenzen (um 10/sec) ein kleiner positiver off-Effekt beobachtet werden, der die hier erstmalig beschriebene dreigipfelige Form des ERG verursachte. Die



Bedeutung dieses off-Effektes für das Potentialbild höherer Frequenzen konnte nicht geklärt werden, da er hier mit der gleichfalls positiven x-Welle verschmilzt.

Für eine aktive Hemmung der photopischen Aktivität durch skotopische Komponenten konnte in der vorliegenden Untersuchung ebensowenig wie in früheren Untersuchungen der geringste Anhalt gefunden werden. Da die skotopischen Komponenten im ERG erst bei Reizintensitäten nachweisbar werden, die mehrere Zehnerpotenzen über der Empfindungsschwelle liegen, ist mit dem Auftreten photopischer Komponenten erst bei sehr hohen Intensitäten zu rechnen. Sind durch Dunkeladaptation die skotopischen Komponenten gut ausgebildet, so verdecken sie infolge ihres trägeren Verlaufs gleichzeitig vorhandene photopische Komponenten, was aber nicht als Ausdruck einer echten Hemmung betrachtet werden kann. In diesem Zusammenhang erscheint auch die Tatsache bemerkenswert, daß das jeglicher skotopischen Aktivität ermangelnde ERG des Hemeralopen ebenso wie das normale ERG nur einen eben angedeuteten off-Effekt zeigt. Diese Befunde widerlegen in keiner Weise die Annahme, daß der erwähnte Verdeckungseffekt die Aktivität der retinalen Ganglienzellen beeinflußt (*Granit*<sup>14</sup>), mit welcher das ERG jedoch nicht identifiziert werden darf.

Die Annahme, daß die noch bei Frequenzen über 50/sec beobachteten Flimmereffekte im ERG in erster Linie durch den raschen Verlauf der photopischen a- und x-Welle bedingt sind, findet in den Befunden bei kongenitaler Hemeralopie sowie bei Achromasie eine weitere Stütze. Im erstgenannten Fall ergab die vorliegende Untersuchung bei hoher Reizintensität ein prinzipiell normales Verhalten. Bei einem Fall von Achromasie stellten *Dotz* und *Wadensten*<sup>11</sup> die ERG-Verschmelzungsfrequenz für schwache Lichtreize bei 18/sec fest, während mit höheren Reizintensitäten überhaupt kein Flimmer-ERG ausgelöst werden konnte. Dieses Ergebnis entspricht vollkommen der Erwartung, da im ERG des Achromaten nach *Vukovich*<sup>23</sup> die photopische a-Welle sowie die x-Welle fehlen, während die skotopischen Komponenten durch Helladaptation an das intensive Flimmerlicht ausgeschaltet wurden.

Die Besprechung der vorliegenden Ergebnisse kann nicht abgeschlossen werden, ohne daß auf die jüngst aus dem Institut von *Granit* veröffentlichten grundlegenden Untersuchungen von *Enroth*<sup>12</sup> Bezug genommen wurde. Bei Ableitung der durch Flimmerlicht erzeugten Aktionspotentiale retinaler Ganglienzellen der Katze erwies sich die Verschmelzungsfrequenz unter den verschiedensten Bedingungen stets proportional der initialen Impulsfrequenz des betreffenden retinalen Elements. Damit wurde die physiologische Grundlage des *Ferry-Porterschen* Gesetzes geklärt, wonach die Verschmelzungsfrequenz dem Logarithmus der Helligkeit proportional ist. Als wesentlicher Faktor für die Verschmelzung ergab sich ferner das Gleichgewicht zwischen der erregenden Wirkung eines Lichtblitzes und der hemmenden Wirkung des folgenden. In diesem Zusammenhang erscheint die in vorliegender Untersuchung beobachtete In-

terferenz negativer und positiver Wellen von besonderem Interesse. So sei vor allem auf die Tatsache hingewiesen, daß die Verschmelzung im ERG bei einer Frequenz eintritt, die gerade doppelt so groß ist wie jene, bei welcher das Flimmer-ERG die Form einer einfachen Schwingung annimmt, wobei sich die negativen und die positiven Wellen im dazwischen liegenden Frequenzbereich zuerst additiv und dann subtraktiv verhalten. Dies könnte zu der Annahme führen, daß die Verschmelzung auf einer Auslöschung zeitlich fix gekoppelter antagonistischer Prozesse beruht. Eine derartige Hypothese bedarf freilich einer gründlicheren experimentellen Untermauerung, als dies mit den zur Verfügung stehenden Methoden möglich war.

### Zusammenfassung

Bei drei normalen und einer kongenital hemeralopen Vp. wird das photopische Flimmer-ERG untersucht, wobei intermittierende weiße Lichtreize von 140.000 asb Intensität verwendet werden. Die für verschiedene Reizfrequenzen charakteristischen und teilweise sehr komplexen Verlaufsformen erweisen sich in Versuchen mit unterbrochenem Flimmerlicht als Interferenzbilder negativer und positiver photopischer Komponenten, wie sie auch durch Einzelreize ausgelöst werden. Ferner ist bei Frequenzen um 10/sec im Flimmer-ERG ein kleiner positiver off-Effekt nachweisbar, der einen dreigipfeligen Verlauf des Flimmer-ERG verursacht. Das photopische Flimmer-ERG des Hemeralopen zeigt insbesondere bei hohen Flimmerfrequenzen ein normales Verhalten. Die ERG-Fusionsfrequenz lag bei allen Vpn. zwischen 56 und 62/sec. Als Nebentbefund wird festgestellt, daß eine Verzögerung des Anstieges von Einzelreizen die a-Welle stärker reduziert als die b-Welle. Die Ergebnisse werden in Zusammenhang mit Problemen der retinalen Hemmung und der Verschmelzung besprochen.

### Summary

The human ERG recorded during intermittent stimulation of high intensity (140.000 asb) is of a very complex nature. It is caused by interference of positive and negative waves and partly by a minor off-effect too. Fusion of potentials is occurring at frequencies between 56 and 62 stimuli p. s. The results are being related to certain problems of retinal inhibition and fusion.

### Résumé

L'ERG humain enregistré pendant stimulation intermittente avec intensité élevée est de nature très complexe. C'est l'effet d'une interférence des ondes positives et négatives et, en partie, d'un »off-effect« minime. La fusion des potentiels se produit à des fréquences entre 56 et 62 stimuli p. s. Les résultats sont mis en relations avec certains problèmes d'inhibition rétinale et ainsi qu'avec ceux de la fusion.

### Schrifttum

- 1 *Armington, J. C.*, J. Optic. Soc. America **42** (1952): 393 — 2 *Armington, J. C.*, Persönliche Mitteilung — 3 *Armington, J. C.*, *E. P. Johnson* und *L. A. Riggs*, J. Physiol. **118** (1952): 289 — 4 *Bernhard, C. G.*, Acta physiol. scand. **1** (1940): Suppl. 1 — 5 *Best W.*, Acta ophthalm. **31** (1953): 95 — 6 *Bornschein, H.*, Zschr. Biol. **105** (1953): 454 — 7 *Bornschein, H.* und *V. Vukovich*, Graefes Arch. Ophthalm. **153** (1953): 484 — 8 *Cooper, S.*, *R. S. Creed* und *R. Granit*, J. Physiol. **79** (1933): 185 — 9 *Dodt, E.*, Nature **168** (1951): 738 — 10 *Dodt, E.*, Graefes Arch.

- Ophthalm. **153** (1952): 152 — 11 *Dodt E. und L. Wadensten*, Nord. Med. **48** (1952): 1594 — 12 *Enroth, Ch.*, Acta physiol. scand. **27** (1952): Suppl. 100 — 13 *Euzière, J., P. Passouant und R. Cazaban*, Annal. d'Oculist. **184** (1951): 865 — 14 *Granit, R.*, Sensory mechanisms of the retina, London 1947 — 15 *Karpe, G.*, Docum. ophth. **2** (1948): 268 — 16 *Monnier, M. und J. Babel*, Helv. Physiol. Acta **10** (1952): 42 — 17 *Motokawa, K. und T. Mita*, Tohoku J. exp. Med. **42** (1942): 114 — 18 *Müller-Limmroth, H.-W.*, Pflügers Arch. **257** (1953): 35 — 19 *Müller-Limmroth, H.-W. und G. Andrée*, Pflügers Arch. **257** (1953): 216 — 20 *Sachs, E.*, Klin. Wschr. **8** (1929): 136 — 21 *Schubert, G.*, Wien. Arch. Psychol. **2** (1952): 1 — 22 *Schubert, G. und H. Bornschein*, Ophthalmologica **123** (1952): 396 — 23 *Vukovich, V.*, Ophthalmologica **124** (1952): 354.



**Beiträge:** Zur Veröffentlichung kommen nur Originalarbeiten und wissenschaftliche Kurzmittelungen; Buchbesprechungen werden *nicht* aufgenommen. Die Originalarbeiten sollen möglichst 3 Druckbogen und die wissenschaftlichen Kurzmittelungen 2 Druckseiten nicht überschreiten. Jede Arbeit soll am Schluß eine kurze Zusammenfassung enthalten. — Schrifttumangaben sind jeweils an den Schluß der Arbeit zu setzen und zwar einheitlich wie folgt: Nachname des Verfassers, Anfangsbuchstabe des Vornamens, Zeitschrift, **Band**, Jahreszahl, Seite. Bei Schrifttumangaben von Büchern folgen auf den Verfassernamen der Titel des Buches, Auflage, Ort, Jahreszahl, Seite.

Die Niederschriften sind möglichst einseitig mit Schreibmaschine zu schreiben. Beigefügte Abbildungen, graphische Darstellungen und Tabellen sollen auf der Rückseite den Namen des Verfassers und der Arbeit aufweisen. Als Vorlagen für die Abbildungen sind unmittelbar wiedergabefähige, also durchaus saubere Zeichnungen oder scharfe photographische Abzüge erwünscht. Sofern Neuzeichnungen nach den übersandten Vorlagen notwendig sind, erfolgen sie auf Kosten des Verfassers. — Die Beigabe von **T a b e l l e n** soll wegen der hohen Satzkosten möglichst eingeschränkt werden; höhere Kosten müssen dem Verfasser berechnet werden.

**Unkosten-Entschädigung:** Die Entschädigung für die Aufwendungen des Verfassers beträgt DM 24.— je Druckbogen. Mehr als 3 Druckbogen je Arbeit werden nicht honoriert.

**Sonderdrucke:** Die Verfasser erhalten 40 Sonderdrucke unberechnet. An Stelle der Unkosten-Entschädigung ist auch die Lieferung von weiteren Sonderdrucken (bis zu 60) möglich, sofern ihre Bestellung bei Rücksendung der Korrektur erfolgt. Mehr als insgesamt 100 Sonderdrucke können nicht angefertigt werden.

## Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden

*Unter Mitarbeit von zahlreichen Fachgenossen herausgegeben von*  
**EMIL ABDERHALDEN**

Ein für jeden wissenschaftlichen Arbeiter unentbehrliches Methodenwerk ist das von Emil Abderhalden geschaffene Handbuch auch heute noch. Die noch immer anhaltende Nachfrage nach den Lieferungen und Bänden, nach ganzen Abteilungen und vollständigen Reihen war dem Verlag Anlaß, die fehlenden, zum Teil im Kriege zerstörten Bogen ersetzen zu lassen, so daß nicht nur vollständige Reihen, sondern auch fast alle

***Bände und Lieferungen einzeln käuflich***

sind. Angebote bitten wir mit Angabe der gesuchten Abteilungen oder Bände bei den Fachbuchhandlungen anzufordern.

**URBAN & SCHWARZENBERG / MÜNCHEN · BERLIN**

## Landois-Rosemann / Physiologie des Menschen

mit besonderer Berücksichtigung der chemischen und pathologischen Physiologie

26. Aufl., vollst. neubearb. v. Prof. Dr. Hans-Ulrich Rosemann, Marburg a. L. 240 Abb., 1 Farbtaf. XVI, 958 S. Gr. 8°. 1950. Ln. DM 46.60

*Nederlandsch Tijdschrift voor Geneeskunde:*

„... Dieses Werk ist ohne Zweifel eines der besten physiologischen Lehrbücher.“

*Ärztliche Forschung:*

„Die umfassende Bearbeitung des gesamten Stoffes, die Art der Darstellung, die auch auf die Mehrdeutigkeit von Befunden eingeht und verschiedenen Auffassungen Rechnung trägt, läßt keine Wünsche offen. Für den Arzt wird auch die Neuauflage ein wichtiger Ratgeber in allen Fragen der Physiologie sein.“

## Vogt / Grundzüge der pathologischen Physiologie

Von Prof. Dr. Helmut Vogt, Kiel. Mit 180 Abb. XVI, 582 Seiten. Gr. 8°. 1953. Ln. DM 45.60

*Medizinische Monatsschrift:*

„... Das Werk bedeutet etwas Neues auf dem deutschen Büchermarkt. Es regt den Arzt und Forscher durch die besondere Betonung der Pathophysiologie des Nervensystems zum Nachdenken an. Die Einheitlichkeit der Darstellung, das große didaktische Geschick und die sehr brauchbare Literaturübersicht verdienen besonders hervorgehoben zu werden.“

## Wallraff / Organe mit innerer Sekretion

Kurzgefaßtes Lehrbuch der Endokrinologie für Studierende und Ärzte

Von Prof. Dr. J. Wallraff, München. Mit 155 Abb. XII, 162 Seiten Text, 80 Bildseiten. 8°. 1953. Ln. DM 14.40

*Acta Anatomica:*

„Es ist sehr zu begrüßen, daß vom Verfasser versucht wurde, die Lücke zu schließen, welche in den Lehrbüchern über die Morphologie der endokrinen Drüsen besteht. Das vorliegende Buch zeigt die große wissenschaftliche sowie Lehrerfahrung des Autors auf diesem Gebiet.“

*Ars Medici:*

„... Inhaltlich scheint uns der vorliegende Band so wertvoll, daß wir ihn allen interessierten Kreisen angelegentlich empfehlen möchten.“

URBAN & SCHWARZENBERG / MÜNCHEN · BERLIN

